UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

E. GENDRON

N°

THÈSE

présentée pour le Doctorat de l'Université de Paris

DU SORT DES TOXINES ET DES ANTITOXINES

Introduites dans le tube digestif

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Président : **M. RECLUS,** *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE L'ENCYCLOPÉDIE NATIONALE

9, Rue du Faubourg St-Denis

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : M. LANDOUZY.

Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. N...
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	P. MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des mal. mentales et des mal. de l'encéphale.	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJEUNE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	de LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNE.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en Exercice

MM.			
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	RATHERY.
BERNARD.	DUVAL Pierre.	LEQUEUX.	RETTERER.
BRANCA.	GOUGEROT.	LOEPER.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BROCA André.	GUENIOT	MAILLARD.	ROUVIERE.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CAMUS.	JEANNIN.	MULON.	SICARD.
CARNOT.	JOUSSET André.	NICLOUX.	TERRIEN.
CASTAIGNE.	LABBE Marcel.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
CHEVASSU.	LANGLOIS.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	OMBREDANNE.	
COUVELAIRE.	LECENE.	PROUST.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A TOUS MES MAITRES

A TOUS MES AMIS

E. Gendron

21 juin 1911

Je prie M. le professeur Reclus, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, d'agréer l'hommage de ma profonde reconnaissance et le fidèle souvenir que je garde de toute sa bienveillance à mon égard.

Je suis heureux d'adresser, ici, à M. le D^r^ Lesné, médecin des hôpitaux, l'hommage de ma reconnaissance et tout mon respect.

Je lui dois l'honneur d'avoir bien voulu me confier le sujet de ce travail et c'est grâce à son appui que j'ai pu le mener à bonne fin.

J'adresse à son brillant et aimable collaborateur, mon ami le D^r^ Dreyfus, chef du laboratoire de M. le professeur Reclus, l'expression de ma vive gratitude pour les énergiques encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer, au cours de ce travail et pour la large part qu'il a bien voulu y prendre.

DU SORT
DES TOXINES & DES ANTITOXINES

Introduites dans le tube digestif

Etude Expérimentale

Il est possible d'ingérer des quantités énormes de toxines ou de venins sans effets dangereux.

Ranson constate qu'on peut injecter, dans l'intestin des cobayes, des doses mille fois mortelles de toxine tétanique.

La présence du bacille de Nicolaïer dans l'intestin et les déjections des herbivores n'est pas douteuse. Rietsch, Sormand, Peyraud, ont, en effet, démontré que la poussière du foin est tétanigène. Sanchez Voledo et Veillon ont déterminé des tétanos caractéristiques chez le lapin, par injections sous-cutanées de parcelles d'excréments de cheval ou de vache.

Ces bacilles vivent et secrètent et cependant les sujets porteurs sont parfaitement indemnes.

Nous ingérons dans l'alimentation journalière: fruits éclaboussés de terre, salades récol-

tées sur champs d'épandages, des quantités de bactéries pathogènes.

Bienstock avale, pendant trois semaines, de la terre de jardin, contenant microbes de toutes espèces et des plus pathogènes — l'injection sous-cutanée de cette terre donne le tétanos à un lapin de grande taille. —

Il n'en ressent aucun mal.

M. Maurel a publié, dans les comptes-rendus de la Société de Biologie, une série d'articles, touchant l'influence de la voie d'administration sur les doses minima mortelles de toxines ou poisons.

Il signale une grande différence de toxicité, entre la voie gastrique et les autres voies, hypodermique ou intra-veineuse.

L'ouabaïne, notamment, lui sert de sujet d'études; c'est un glucoside végétal (C^{30} H^{46} O^{11}) extrait de l'ouabaïo (apocynée) et qui sert aux Somalis à empoisonner leurs flèches. Sa toxicité est extrême. Poison cardiaque, elle agit à la manière de la strophantine lévogyre, mais plus puissamment.

Or la grenouille qui résiste à l'ingestion de 0 g. 02 d'ouabaïne n'en peut supporter plus de 0 g. 001 par voie musculaire.

Ce glucoside lui est donc douze fois moins toxique par voie veineuse que par voie musculaire.

Le lapin peut ingérer jusqu'à 0 g. 02 par kilogramme et succombe à la dose de 0 g. 0002 par voie hypodermique et de 0 g. 0001 par voie intra-veineuse. C'est dire que l'ouabaïne est, chez lui, quarante fois moins toxique par voie gastrique que par voie hypodermique et cent vingt fois moins que par voie veineuse.

La protection du tube digestif contre les toxines et venins est donc évidente.

Aussi a-t-elle fait l'objet d'intéressantes études :

Il faut rappeler les recherches de Phisalix sur les venins, dont il démontre l'innocuité par voie digestive.

En 1888, Charrin établit que les animaux, sensibles à l'action du pyocyanique, peuvent cependant ingérer, sans danger, de grandes quantités des produits solubles secrétés par ce bacille.

Dès 1896 (*Archives de physiologie*, p. 595), il s'attache à prouver l'action antitoxique de la muqueuse digestive et des sucs par elle élaborés.

Wehrmann (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1897-1898), a étudié l'action sur les veines des ferments digestifs *in vitro :* ptyaline, bile, pancréatine.

En 1899, avec Mechnikoff (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*), il met en relief le rôle

des microbes de l'intestin dans l'atténuation des toxines.

Lefèvre (*Société Biol.* 1898), fait ressortir l'action neutralisante des sécrétions gastriques.

Nencki, Sieber, Schomow-Siemanowski, Carrière, étudient diverses toxines : pyocyanique, tétanique, diphtérique.

En 1891, Ehrlich (*Deutsch med. Wochenschr.*, p. 976 et 1128), inaugure l'étude des toxalbumines d'origine végétale, par celle de l'abrine en ingestion chez les muridés.

Le professeur Richet, en 1909, publie ses recherches sur la crépitine, l'actino-congestine et le phénomène anaphylactique.

La destruction de certaines toxalbumines est incomplète dans le tube digestif, déclarent ces deux auteurs; elles passent dans le sang et permettent l'immunisation par voie digestive.

Vincent, Danielopolu, Lesné, Dreyfus, par une suite d'études publiées dans les comptes rendus de la Société biologique, précisent le rôle prépondérant des sucs digestifs dans la neutralisation des toxines.

Nous nous proposons, en cette étude, d'établir d'abord une thèse générale :

Les toxines, introduites dans le tube digestif, ne sont ni rejetées ni absorbées en nature. Elles sont détruites par action digestive particulièrement des sucs gastrique et intestinaux.

Nous étudierons, en une seconde partie, la neutralisation, par voie digestive, de quelques toxines: tétanique, diphtérique, tuberculine notamment.

Le même phénomène protéolytique qui entrave l'action des toxines, entrave celle des sérums protecteurs.

Nous expérimenterons donc, en troisième lieu, l'impuissance de ces antitoxines et sérums protecteurs administrés en ingestion.

Enfin, la destruction de certaines toxines microbiennes (toxine botulique) ou toxalbumines végétales, telles que abrine, crépitine, congestine, ricine, est incomplète dans le tube digestif.

Elles passent dans le sang et permettent, ainsi, de sensibiliser, anaphylactiser, vacciner par voie digestive.

L'étude de ces phénomènes sera l'objet d'un quatrième paragraphe.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/dushortdestoxine0000vari

PREMIERE PARTIE

DU SORT DES TOXINES, EN GÉNÉRAL, INTRODUITES DANS LE TUBE DIGESTIF

L'ingestion des toxines ou venins est, en général, inoffensive, elle ne confère ni immunité, ni propriété antitoxique au sérum.

Tout au plus, peut-on affirmer, avec Tchitchkine (1), la réalité de quelques éléments d'origine bactérienne : agglutinine, précipitine, fixateur, qui ont eu le temps de dialyser au travers de la paroi avant destruction.

Comment expliquer ces faits ?

Faut-il admettre, avec Ranson, que ces toxines sont éliminées en nature avec les fèces, sans être aucunement modifiées pendant leur parcours dans l'intestin.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 576.

L'interprétation serait trop facile; d'ailleurs, on n'en retrouve aucune trace dans les fèces et pas davantage, hâtons-nous de le dire, dans le tube digestif.

Carrière (1), en effet, lie le rectum d'un lapin après lui avoir fait ingérer de la toxine tétanique et injecte, quelques heures après, le filtrat du contenu intestinal à des sujets témoins.

Aucun ne meurt.

Peut-être est-elle retenue par la paroi qui l'absorbe ?

Mais l'injection d'une macération de cette paroi, hachée et triturée après ingestion de toxine. est absolument inoffensive (2).

A-t-elle dialysé en nature, car les toxines dialysent ? Carrière enlève aseptiquement, à un lapin, une anse intestinale de dix centimètres et la vide de son contenu, sous un léger courant d'eau tiède chloroformée. Après injection de toxine tétanique et ligature, il l'introduit dans un tube contenant 10 centimètres cubes d'eau stérilisée.

Pendant le long séjour à l'étuve les toxines ont dialysé.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 435.

(2) Vincent : *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, p. 341.

Pendant ce long séjour dans le tube digestif, répondrons-nous, les toxines auraient été détruites; sinon la mort par tétanos ou envenimation serait la règle, comme dans l'injection, et l'immunisation par voie gastrique, constante.

Ce qui n'est pas !

Les toxines sont donc modifiées dans le tube digestif.

Disons de suite qu'elles sont détruites et cherchons les conditions et agents de cette destruction.

La condition essentielle est l'imperméabilité relative du tube digestif et pour donner une forme précise à cette affirmation, formulons-la en assertion :

« La paroi est perméable aux toxines, albuminoïdes, ferments, hémolysines mais dans un temps tellement long qu'à l'état normal toute toxine, avant la dialyse, est annihilée par l'organisme; toute albuminoïde digérée. Sauf, dans les cas pathologiques; la muqueuse enflammée est alors plus perméable. »

La formule est d'Ernst Mayerhofer et Pribram (1) et surtout vraie pour l'intestin grêle.

Zur Frage der Durchlässiskeit der Darmwand für Enweinkorper, Toxine und Ferment. Zütz. für exp. Path. t. VII, 18 oct. 1909, p. 2475.

Ces auteurs assimilent une anse intestinale à une paroi colloïdale et la soumettent à la dialyse, après résection. Ils opèrent sur des lapins adultes, soumis au régime du lait de vache, cause de graves lésions d'entérite.

Les témoins sont de jeunes lapins de lait, dont la muqueuse est saine.

Or, chez ces petits, la dialyse d'une albumine comme le sérum humain, d'une toxine (tétanique, diphtérique), du ferment lab, dure plusieurs heures — plus qu'il n'est nécessaire pour leur destruction.

Au travers de la muqueuse malade de la mère, les toxines passent rapidement — la différence de temps est considérable — et partie en nature; d'où intoxication.

Intoxication reconnaissant ainsi une double cause : un trouble du chimisme digestif, qui retarde la destruction des toxines, ou la perméabilité plus grande de la paroi.

Le gros intestin et notamment le rectum participent à cette imperméabilité du tube digestif.

Gibier (1) s'est employé à forcer cette barrière du rectum : chez un lapin de grande taille, il injecte, en dose massive, jusqu'à quinze cents mètres cubes, par jour, de culture diphtérique

(1) *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1896, p. 107.

très toxique. Un terrier reçoit, par le rectum, plusieurs centimètres cubes de tétanine; des cobayes, jusqu'à vingt centimètres cubes de toxine diphtérique en injections répétées — une injection sous-cutanée d'un quart de centimètre cube étant mortelle. —

Il n'a pu surprendre aucun accident, aucune immunité.

Toutefois cette imperméabilité est moindre dans le gros intestin que dans l'intestin grêle.

L'imperméabilité relative du tube digestif est donc la condition de la destruction des toxines.

Recherchons quels en sont les agents immédiats et suivons le sort de la toxine, chez le vivant d'abord, dans les différentes portions sous-diaphragmatiques du tube digestif.

§ I. — Du sort de la toxine tétanique dans l'estomac.

Cette toxine tétanique nous servira d'exemple :

Elle est détruite dans l'estomac, affirme Vincent (1), sur place, en moins d'une heure, à

(1) Du sort de la toxine tétanique dans le tube digestif. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, p. 341.

moins qu'elle ne soit évacuée directement vers l'intestin.

Il lie le pylore d'un cobaye, à jeun depuis 16 à 18 heures et, par la sonde, introduit dans l'estomac 1.500 doses mortelles de toxine tétanique. L'animal suturé, réchauffé, est sacrifié trois heures après.

Le contenu stomacal acide, en bouillie jaunâtre, filtré sur bougie, est injecté en totalité à deux cobayes et à deux souris. Il n'y a aucun accident tétanique.

Or la toxine n'a pas été seulement retenue par les parois et notamment par la muqueuse, mais elle a été détruite. Si, en effet, on hache l'estomac de l'animal, et qu'on le fasse macérer deux heures dans l'eau distillée à la glacière pour éviter toute pullulation — l'injection du filtrat ne produit aucun accident tétanique.

Toutefois, chez les nourrissons, l'action destructrice exercée dans l'estomac sur la toxine est inconstante, variable suivant les sujets, indépendante de l'âge et du monde d'alimentation.

La toxine tétanique est donc détruite dans l'estomac et le surplus évacué dans l'intestin.

§ II. — Du sort de la toxine tétanique dans l'intestin grêle.

Carrière (1) lie aux deux bouts, après l'avoir vidée de son contenu, une anse intestinale de dix à quinze centimètres chez le lapin et à travers la ligature supérieure, introduit une solution renfermant cinq centimètres cubes de toxine.

Vingt-quatre heures après introduction, il retire le liquide de l'anse ligaturée et injecte le filtrat. Les animaux injectés meurent avec un léger retard sur les témoins.

Il en conclut que les toxines, après vingt-quatre heures de séjour dans une anse intestinale, ne sont que très peu modifiées.

Vincent critique vivement ces expériences et attribue la mort des sujets injectés aux pullulations bacillaires qui ont eu le temps de se produire en vingt-quatre heures dans une anse ainsi traumatisée.

A son tour, il introduit dans le duodénum de plusieurs cobayes anesthésiés à l'éther, 2 à 5 cc.

---

(1) Etude expérimentale sur le sort des toxines et antitoxines introduites dans le tube digestif. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 425.

de toxine tétanique et ligature pour empêcher le reflux vers l'estomac ou le péritoine.

Trois heures après, les animaux sont sacrifiés et deux parts sont faites de l'intestin : la paroi et le contenu. On hache, on fait macérer séparément pendant deux heures, à la glacière, dans vingt centimètres cubes d'eau distillée.

Le filtrat est injecté en doses massives dans le péritoine de plusieurs cobayes; deux souris reçoivent également un centimètre cube.

Or Vincent n'a jamais constaté aucun accident tétanique, bien que la quantité de toxine introduite ait été de plus de 3.000 doses mortelles.

La destruction de la toxine est donc très active dans l'intestin grêle.

Le gros intestin participe à cette propriété antitoxique.

Nous avons exposé l'innocuité des injections rectales multipliées ou massives de Gibier.

Vincent répète sur le gros intestin la même expérience qu'il a faite sur l'intestin grêle : deux parts sont faites de l'anse injectée sur le vivant : paroi et contenu. On hache séparément puis on filtre après macération.

L'injection des deux filtrats ne produit aucun accident tétanique.

Il faut toutefois noter que la puissance antitoxique est moins active dans le gros intestin et

qu'elle lui est surtout dévolue par sa continuité avec l'intestin grêle.

La toxine tétanique perd donc son activité après un séjour très bref dans l'une quelconque des régions de la portion sous-diaphragmatique du tube digestif.

A l'appui de cette conclusion, rappelons la grande difficulté d'obtenir expérimentalement par voie gastro-intestinale, l'anaphylaxie qui est bien, elle aussi, une manière d'intoxication. La majorité des auteurs, écrit M. Barnathan dans une thèse de doctorat inspirée par MM. Lesné et Dreyfus (Paris 1911), pense qu'il « est très difficile, sinon impossible de sensibiliser les animaux par voie gastro-intestinale ».

Il cite à ce sujet les expériences infructueuses d'Arthus et de Besredka, qui ont tenté de sensibiliser par voie rectale et buccale.

L'auteur s'est livré lui-même à un certain nombre d'expériences personnelles concluantes à ce sujet :

Le 22 novembre 1910 : essai de sensibilisation chez un lapin auquel on fait ingérer 5 cc. de blanc d'œuf de poule par l'estomac.

Le 23 novembre, même tentative chez un autre lapin, par l'intestin grêle.

Les résultats sont négatifs.

Le même essai par le gros intestin produit une anaphylaxie mortelle, par une injection d'épreuve de 2 cc. de blanc de poule dans le péritoine.

« L'anaphylaxie par le gros intestin, conclut-il, s'obtient donc beaucoup plus facilement. »

Sans doute un certain nombre d'auteurs ont obtenu, quoique difficilement, l'anaphylaxie par voie digestive, mais ils ont généralement opéré dans des conditions particulières. Tantôt chez des nourrissons dont le tube digestif est perméable et se laisse plus facilement traverser par des albumines étrangères, comme nous le verrons plus tard. Tantôt ils ont employé des toxalbumines qui traversent en partie la paroi digestive pour se répandre dans le sang. Tantôt, ils ont produit des lésions d'entérite ; la muqueuse étant plus perméable à l'état pathologique. Enfin le plus souvent, par leurs tentatives, ils ont modifié le chimisme digestif et facilité ainsi l'absorption des protéines incriminées.

« Cette sensibilisation intestinale, remarque Lesné, est très difficile chez les carnassiers et les omnivores. Chez eux, on peut admettre que certaines conditions pathologiques ou tout au moins anormales du chimisme digestif, permettront l'absorption des peptones pour donner lieu aux accidents toxiques de l'anaphylaxie, accidents si voisins de ceux dûs à l'intoxication protéique. »

Recherchons maintenant quels sont les agents qui confèrent au tube digestif un pouvoir antitoxique si puissant.

Ce sont là évidemment des questions intéressantes auxquelles l'expérimentation se doit de répondre.

Quelle est d'abord l'action des microorganismes de l'intestin sur les toxines ingérées ?

§ III. — Action des microorganismes de l'intestin sur les toxines.

Leur influence est très réelle comme le fait pressentir déjà cette remarque de Charrin et Mangin (1) : Des parasites analogues à ceux qui se trouvent dans l'intestin évoluent dans les toxines et produits microbiens en faisant fléchir leur toxicité. Toutefois cette stérilisation relative n'est efficace que si les deux espèces sont peu différenciées. C'est ainsi que l'on peut arrêter le développement du charbon quand on circonscrit le point inoculé, par une zone d'injections de virus pyocyanique.

---

(1) Charrin et Mangin : Innocuité des toxines pour certains végétaux. (*Société Biol.*, 1897, p. 545.).

Si les espèces sont très différenciées, l'inhibition ne se produit plus.

Il est donc permis d'admettre que les microorganismes de l'intestin neutralisent les sécrétions des bacilles pathogènes d'une espèce voisine.

Bienstock (1) a fait, à ce sujet, d'autres observations non moins intéressantes.

Quand le bacille putrificus se rencontre dans les tubes à essais avec les microbes ordinaires de l'intestin, la putréfaction est gênée; elle est même arrêtée si ces derniers ont, comme dans l'intestin, des substances hydrocarbonées saccharifiées.

La décomposition du contenu de l'intestin ne va jamais aussi loin que celle de l'albumine putréfiée hors du corps; bien plus, les fèces humaines ou animales (contenant normalement les microbes de l'intestin) ne peuvent putréfier entièrement la fibrine si on y ensemence le bacille putrificus. Les fèces de lapin nourris avec de grandes quantités de bacilles putrificus ne donnent jamais de putréfaction.

Il faut donc admettre un antagonisme entre les bactéries pathogènes et normales.

---

(1) Bienstock : Rôle des bactéries de l'intestin. *Annales de Pasteur*, 1900, p. 750.

Vandremer (1) attribue aux microbes protéolytiques de l'intestin une puissance antitoxique plus grande qu'aux autres:

Il met en présence *in vitro* différents bacilles en culture et la tuberculine et injecte à deux cobayes, après séjour à l'étuve, une dose mortelle du filtrat et une dose simplement réactionnelle.

L'atténuation de la dose mortelle est complète par le pyocyanique, l'aspergillus niger, fumigatus, le penicillium glaucum. Celle de la dose réactionnelle est d'autant plus grande que le séjour à l'étuve est plus prolongé : c'est ainsi que des dilutions à 2 % restées 3 jours à l'étuve, donnent des réactions qu'on ne constate plus avec des dilutions même à 4 % pendant 25 jours.

Ce sont donc surtout les microbes protéolytiques, dont un certain nombre sont commensaux du tube digestif de l'homme, qui ont le plus grand pouvoir sur la toxine.

Il faut ajouter que cette influence neutralisante des microorganismes, quoique réelle, est très lente, nullement comparable à celle des sucs digestifs, comme le montre cette expérience de Vincent :

Un tube de bouillon est ensemencé avec le contenu intestinal d'un cobaye ou d'un lapin; cent doses mortelles, pour le cobaye, de toxine tétani-

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mars 1910.

que, y sont introduites par dix centimètres cubes de culture.

Après un contact de deux heures, le filtrat injecté produit un tétanos affaibli et retardé.

§ IV.—Action des oxydases leucocytaires sur les toxines

C'est Carrière (1) qui a signalé leur rôle dans la protection de l'organisme par le tube digestif.

On retrouve ces oxydases dans le sang; elles s'y multiplient dans les intoxications.

Isolées par le procédé de Portier et placées à l'étuve à 40°, avec des doses mortelles de venin ou de toxine, elles les atténuent sans les détruire.

L'action des microorganismes intestinaux et des oxydases leucocytaires, n'est pas comparable à celle des sécrétions glandulaires, qui de la bouche à l'intestin, versent leurs produits dans le tube digestif.

C'est aux sucs digestifs qu'appartient donc un pouvoir antitoxique prépondérant, comme nous

---

(1) Carrière : Du sort de la toxine tétanique, introduite dans le tube digestif des animaux. *Société de Biol.*, 1899, mars, p. 179.

allons essayer de le démontrer, par l'étude qui va suivre : *de l'action antitoxique des sucs digestifs « in vitro »*.

§ V. — Action antitoxique de la ptyaline

C'est Carrière qui la détermine.

Il fait usage d'une solution artificielle rappelant par sa composition celle du suc dans l'organisme:

Ptyaline commerciale de Merck.....		0 gr. 50
Na Cl.....	â â	0 gr. 50
Chlorure de potassium.....		
Eau		100 grammes
Chloroforme		X gouttes

Le contact avec la toxine est de 24 H à 40°.

Un tube témoin ne contenant que la toxine est également placé dans l'étuve. La ptyaline détruit totalement la toxine tétanique et le venin.

§ VI. — Action antitoxique du suc gastrique

Même expérience de Carrière avec une solution de pepsine artificielle :

Pepsine de Merck.....	5 gr.
HCl	2 gr.
NaCl	1 gr.
Chlorure de potassium.....	1 gr.
Eau	1000
Chloroforme	X gouttes

Le suc gastrique, conclut-il, atténue et même détruit la toxine tétanique et le venin.

Vincent précise cette action : « Le suc gastrique, dit-il, détruit vraiment la toxine et dans cette destruction la pepsine a une action secondaire, l'acide chlorhydrique du suc digestif a une action principale. »

Il confirme cette double affirmation par deux expériences :

Un centimètre cube de suc gastrique de chien est mélangé à cinquante ou cent doses mortelles de toxine tétanique à 39°, pendant cinquante minutes. La toxine est neutralisée à la tempéra-

ture ordinaire du laboratoire, après un contact de deux ou trois heures. Il s'agit bien d'une destruction et non d'une immobilisation, car si on essaie de régénérer la toxine en neutralisant HCl après contact, il n'y a pas davantage d'accidents tetaniques.

— Le rôle principal est dû à l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Cet acide, en effet, est-il neutralisé, avant le contact, la toxine tétanique n'est aucunement influencée; elle est même exaltée ?

Le rôle de la pepsine est secondaire. Si, en effet, on chauffe le suc gastrique à 80°, pour détruire la pepsine (ferment diastasique), le suc conserve à peu près intégralement son pouvoir antitétanique, quoique un peu diminué : un centimètre cube neutralise 80 à 90 doses mortelles de toxine tétanique, au lieu de 100 à 120.

Cette action antifermentiscible de l'acide chlorhydrique libre du suc digestif ressort encore des expériences suivantes :

A un certain degré de concentration, au-dessus de 3 pour 1.000, l'acide chlorhydrique libre est antiseptique de la pepsine et empêche son action protéolytique (1).

---

(1) Andréa Ferranini. *Société de Biol.*, décembre 1906, p. 689.

Dans un liquide gastrique obtenu par macération de muqueuse stomacale de porc, la digestion est normale tant que la pepsine est en proportion élevée, alors même que la proportion d'acide est considérable (5 à 6 p. 1.000). Il se forme, en effet, des chlorhydrates de peptones qui réduisent la concentration de l'acide. Si la pepsine diminue, la réduction ne se fait plus et la digestion s'arrête par inhibition de la pepsine.

L'acide chlorhydrique doit être libre.

Est-il fixé: sur albumine d'œuf (1), sur alcalin, sur bouillon, il perd son action antifermentescible; sur pepsine il n'empêche plus l'action du ferment et la digestion continue.

Tiffeneau et Marie (2) ont particulièrement déterminé les conditions de cette action antitoxique du suc gastrique, par l'acide chlorhydrique libre.

Le contact entre les deux solutions doit être *in vitro* d'un quart d'heure au moins; on peut, en effet, régénérer pendant ce temps la toxine, en neutralisant l'acide chlorhydrique. De plus, le degré de concentration de l'acide doit être supérieur à 1 pour 2.000; si, en effet, on obtient un

---

(1) Schutz, déjà cité.

(2) Atténuation de la toxine tétanique pour diverses substances en particulier p. HCl à 1 pour 2.000. *Société de Biol.*, 1907, p. 683.

titre inférieur, par neutralisation à la soude, la toxine reparaît.

L'action antitoxique de la pepsine, en l'absence d'acide chlorhydrique est donc faible.

Elle est réelle cependant et ne saurait être niée.

Une solution de pepsine, en effet, quarante fois plus concentrée que la solution gastrique, détruit en une minute la toxine tétanique.

§ VII. — Action antitoxique de la bile

Carrière l'avait déjà signalée et avait obtenu, avec dix à vingt centimètres cubes de bile de bœuf, la neutralisation de doses mortelles de toxine ou de venin.

Avant lui et dès 1895, le professeur Tessier en montre les propriétés neutralisantes à l'égard des substances toxiques ou infectieuses.

Ses expériences sont vérifiées de 1897 à 1898 par Fraser, Wehrmann, Phisalix, Calmette sur les venins, par Koch sur le virus de la peste bovine.

En 1901, Galavielle et Aoust mettent en évidence son pouvoir antivirulent contre la rage.

Cette idée est poursuivie par Lesieur, qui publie dans les *Comptes rendus de la Société Biologique* (1), ses travaux sur la neutralisation du virus rabique par la bile ou les sels biliaires.

Enfin, dès 1907, H. Vincent (2) résume les connaissances acquises sur les propriétés antitoxiques de la bile. Il étudie successivement son action sur la toxine tétanique *in vivo* et *in vitro;* puis sur les toxines microbiennes de l'intestin. Il a exposé ses idées dans les propositions suivantes :

1re *Proposition :* La bile a une grande action neutralisante sur la toxine tétanique *in vitro;* à condition que le contact soit suffisamment prolongé.

Un centimètre cube de bile, provenant de sujets divers (bœuf, chien, lapin, homme, 24 h. après la mort), est mélangé à la toxine tétanique, tuant le cobaye de 400 gr. à la dose de 1/400 de centimètre cube, en trois jours.

Il constate que le pouvoir neutralisant de la bile n'est jamais immédiat, mais toujours proportionné à la durée du contact. Ce pouvoir est

---

(1) *Société de Biologie*, 1906, 2e semestre, p. 694, juillet.

(2) Action de la bile sur la toxine tétanique. *Soc. Biol.*, 7 décembre 1907. Des éléments composants de la bile sur la toxine tétanique. *Soc. Biol.*, 14 déc. 1907.

considérable : 1 cc. peut annihiler jusqu'à 100 doses mortelles de toxine.

Après une heure de contact à 17-18°, le tétanos produit par l'injection peut guérir.

Après une heure et demie, le tétanos est tardif et léger (du huitième au neuvième jour).

Après deux heures, il n'y a plus de tétanos.

A 38° : le mélange d'un centimètre cube de bile et de vingt à cinquante doses mortelles de toxine, est inoffensif en une demi-heure ; en vingt minutes à 48°.

Si le contact est trop prolongé, ou la température trop élevée (120°), le pouvoir antitoxique diminue.

Il est à remarquer que l'existence d'un état morbide, chez le sujet d'origine (tuberculose, cancer, infection aiguë, chronique), ne diminue ni n'exalte le pouvoir antitoxique.

Vincent recherche, en outre, l'action des éléments composants de la bile et constate qu'ils ont tous un pouvoir antitoxique, quoique différent.

La cholestérine et les savons biliaires sont plus actifs que les sels ou la lécithine. Les pigments ont une action presque nulle : la bile de cobaye presque incolore, en effet, a une propriété neutralisante égale à celle du bœuf qui est très pigmentée.

Le même auteur signale encore la présence, dans la bile, d'une oxydase, qui disparaît par le chauffage et qui est également antitoxique.

2e *Proposition :* le pouvoir antitoxique de la bile est très atténué *in vivo.*

L'injection sous-cutanée de deux centimètres cubes de bile n'empêche point le cobaye de succomber à une injection de toxine deux à dix fois mortelle.

L'injection préventive ne vaccine pas davantage; elle n'a aucune propriété curative; très concentrée, elle n'empêche pas l'évolution du tétanos.

Répandue dans l'organisme jusqu'à produire l'ictère, par ligature du cholédoque, elle ne peut neutraliser une dose trois fois mortelle de toxine; tout au plus constate-t-on un léger retard dans l'apparition des phénomènes.

On ne saurait donc faire de l'injection biliaire un sérum antitétanique; sa dilution, en effet, est trop grande dans les humeurs.

3e *Proposition :* Le rôle physiologique de la bile est cependant considérable; elle neutralise les poisons et toxines de l'intestin.

H. Vincent dilue des matières fécales d'homme, atteint de diarrhée fétide, les laisse macérer pendant quatre heures à la glacière; il filtre sur bougie Chamberland, puis injecte le

filtrat tantôt seul, tantôt additionné de bile stérilisée.

Les résultats sont les suivants :

Filtrat seul stérilisé et injecté, dose mortelle : 9 à 14 cc.

Filtrat avec 2/100 de bile, dose mortelle : 24 cc.

Filtrat avec 20/100 de bile, dose mortelle : 33 cc.

Son action est non moins évidente sur les cultures polymicrobiennes :

Une injection intra-veineuse de huit à dix centimètres cubes de culture mortelle, pour un lapin de 2 k. 600, est inoffensive, par l'addition d'un centimètre cube de bile.

Toutefois, le contact doit être plus prolongé: deux heures à 38°, une demi-heure à 50°.

Ce sont encore les savons qui ont, en la circonstance, le plus grand pouvoir antitoxique. Le mélange suivant :

Oléo-palmitate de soude.....	1 gr. 39
Cholestérine	0 gr. 35
Eau distillée.....	100

se trouve avoir sensiblement le même coefficient antitoxique que la bile à volume égal.

La bile, remarque Roger (1), agit non en neutralisant les toxines, mais en les empêchant de se produire. Elle n'est pas, en effet, un liquide antiseptique; elle modifie la flore et empêche la sécrétion toxique. Si cette sécrétion est déjà produite et qu'on ajoute de la bile à un bouillon de culture déjà développé, la toxicité est exaltée.

Un cinquième de bile, ajouté à ce bouillon, l'a rendu douze fois et demi plus toxique que la culture atténuée par la bile, qui se trouve avoir ainsi une double action antagoniste. Elle empêche la toxicité ou, vaincue, elle l'exalte.

§ VIII. — Action des sucs intestinaux sur les toxines

L'action des sucs intestinaux, avons-nous dit, est prépondérante dans la défense du tube digestif.

Carrière, et avant lui Charrin, ont tenté de déterminer le coefficient antitoxique du suc pancréatique, non additionné d'acide chlorhydrique.

---

(1) Roger : Influence de la bile sur la production des poisons putrides de l'intestin. *Société Biol.*, 1909, 2e semestre, p. 666, juillet.

Le premier opère, *in vitro*, à l'aide d'un suc artificiel :

Pancréatine de Merck.....	0 gr. 50
NaCl et chlorure de potassium....	0 gr. 50
Eau	100
Chloroforme	X gouttes

La pancréatine seule, atténue la toxine sans la détruire; même à petite dose, elle détruit entièrement le venin.

Charrin (1) arrive à la même conclusion, mais il opère sur une toxine diphtérique, moins virulente que la tétanique. Sur un chien de 16 kilog., il prélève, au moment de la mort, le pancréas de 16 gr. et une masse musculaire de même poids.

A ces deux masses il ajoute cinq cent. cubes de toxine diphtérique (dose 100 fois mortelle). Après contact de 24 heures à l'étuve à 39° et trituration, les deux filtrats sont injectés à deux cobayes.

Le premier, de 420 gr., reçoit l'injection pancréatique et survit.

Le deuxième, 350 gr., reçoit le filtrat de muscle et meurt avec les lésions caractéristiques de

---

(1) Action du pancréas sur la toxine diphtérique. Charrin et Levadati. *Société de Biol.*, 1899, mars, p.215.

la diphtérie : entérite, congestion surrénale et viscérale. Vincent (2) précise ces résultats :

Cent doses mortelles de toxine tétanique sont mélangées *in vitro*, avec du suc pancréatique ou intestinal; avec du suc pancréatique activé par entérokinase, avec ou sans addition de bile, puis laissées pendant quatre heures à 18° ou 20°, ou pendant une demi-heure à 38°.

Mélange *a* : 100 doses mortelles (pour le cobaye), de toxine; 1 cc. de suc pancréatique.

Mélange *b* : 100 doses mortelles (pour le cobaye), de suc intestinal.

Mélange *c* : 100 doses mortelles (pour le cobaye), de suc pancréatique, 1/2 cc. de suc intestinal.

Mélange *d* : 100 doses mortelles (pour le cobaye), de suc pancréatique; 1/2 de suc intest. 1 ½ cc. bile.

Un cobaye témoin reçoit la toxine et meurt de tétanos dans les 48 heures.

Les résultats sont les suivants :

Le cobaye ayant reçu les injections *a* et *b* meurt de tétanos au bout de trois jours. Les sucs pancréatique ou intestinal seuls n'ont donc atténué que faiblement la toxine.

---

(2) Influence des sécrétions pancréatique et intestinale sur la toxine tétanique. *Annales Pasteur*, 1908.

Le cobaye ayant reçu l'injection *c* n'a pas de tétanos; de même, celui qui a reçu la dernière injection.

Le mélange des sucs pancréatique et intestinal est donc très antitoxique.

A 38°, il peut, en une demi-heure, annihiler jusqu'à 500 doses mortelles de toxine. Ce pouvoir n'est cependant pas illimité, mais il est notablement plus énergique que celui de la bile.

Cette puissance antitoxique des sucs digestifs se manifeste, d'une façon non moins victorieuse et constante, dans l'intoxication anaphylactique, que nous pouvons très légitimement rapprocher des toxémies.

Le Dr Barnathan (1) expose, dans sa thèse, des observations concluantes à ce sujet :

Une première série d'expériences *in vivo* nous montre la même impossibilité de produire l'anaphylaxie comme l'intoxication par ingestion; avec les mêmes réserves pour le gros intestin.

L'introduction, par laparotomie, de cinq cent. cubes de blanc d'œuf de poule, dans l'estomac ou l'intestin grêle du lapin, ne le sensibilise aucunement pour une injection ultérieure. L'anaphylaxie est, au contraire, complète dans le gros intestin.

---

(1) Thèse de doctorat, Paris, 1911, p. 156 à 171.

L'action des ferments digestifs est également manifeste *in vitro*, contre l'anaphylaxie, de même que contre les toxines.

L'injection de blanc d'œuf de poule, après contact pendant plusieurs heures à l'étuve avec une solution de pancréatine activée ou de pepsine, en présence d'HCl, ne saurait sensibiliser pour une injection d'épreuve ultérieure.

Cette même injection d'épreuve, après semblable contact, devient à son tour inactive et ne peut produire d'anaphylaxie, comme il ressort de l'expérience suivante :

16 novembre 1910. Injection anaphylactisante dans la saphène d'un chien de 6 kilogrammes : 0 gr. 04 de congestine brune par kilo, soit 0 gr. 24 dans solution à 1 %. — 4 janvier 1911 : injection d'épreuve avec le mélange suivant, mis à l'étuve 24 heures auparavant.

Congestine jaune...	0 gr. 20
HCl	0 gr. 33 pour 100 gr. d'eau
Pepsine	1 gr.

On pousse dans la saphène jusqu'à 60 centimètres cubes.

L'animal ne présente aucun symptôme aux doses qui, habituellement, donnent lieu à des phénomènes anaphylactiques graves et supporte la dose, toujours mortelle pour un chien anaphy-

lactisé, de 0 gr. 02 par kilog. Il était vraiment sensibilisé, car une injection de congestine pure, sans addition de pepsine, ni d'acide chlorhydrique, le fait mourir par anaphylaxie.

Mêmes résultats avec la pancréatine.

L'analogie est donc grande entre les phénomènes anaphylactique et toxique; l'action neutralisante des sucs digestifs est considérable dans les deux cas.

§ IX. — Action des sucs digestifs sur les bactéries

Nous avons cru devoir ajouter ce court paragraphe à notre étude, pour manifester l'action élective des sucs digestifs, prépondérante pour neutraliser la virulence des bactéries, impuissante à les tuer ni même à modifier, semble-t-il, leurs caractères morphologiques.

Un suc gastrique naturel ou artificiel qui annihile en dix-huit ou trente-six heures la virulence du bacille de Koch, ne le modifie aucunement dans sa forme, ni ses propriétés tinctoriales (1). Toutefois les sucs digestifs empêchent la multiplication des bactéries : le bacille de Nico-

(1) Sabrazès : *Société de Biol.*, 1898, juin, p. 644.

laïer existe dans l'intestin des herbivores, il ne s'y multiplie pas; ces derniers n'en sont que les dépositaires et leurs déjections n'en renferment pas plus que la poussière du foin, quelquefois moins.

Le crottin de cheval, ensemencé, ne donne presque toujours que le bacille pseudo-tétanique; l'injection sous-cutanée, gros comme un pois de matières, ne provoque pas le tétanos. Si, à l'aide d'une sonde intra-stomacale,on introduit un centimètre cube de culture sporulée du bacille de Nicolaïer, dans l'intestin d'un cobaye et qu'on le sacrifie ensuite, on ne trouve pas de multiplication des spores dans les préparations microscopiques faites par prélèvements des différents point de l'intestin grêle et du gros intestin.

Cette inhibition est vraiment le fait des sucs digestifs; ils sont, en effet, de mauvais milieux de culture pour les bacilles; elle est même impossible dans un mélange de suc pancréatique, intestinal et de bile au dixième.

L'action des sucs digestifs est donc considérable sur les toxines : ils les détruisent.

Recherchons, en terminant, la nature de cette action.

Est-ce un simple phénomène physique d'inhibition ?

Est-ce une neutralisation chimique ?

En réalité, il s'agit d'un phénomène de même ordre que la cause qui le produit, un phénomène digestif par ferments protéolytiques.

Les toxines sont digérées.

Cette action diastasique avait déjà été pressentie par Charrin dès 1899. Si l'on fait deux parts du pancréas, dit-il, et qu'on chauffe l'une à 72°-74°, pendant un quart d'heure, la fonction digestive est supprimée dans la partie chauffée; elle ne digère plus l'albumine; supprimée également par la chaleur l'action antitoxique.

Le pancréas agit donc par ses diastases, par digestion et non par simple mécanisme antitoxique. Il y a donc analogie entre l'action protéolytique et antitoxique, ou plutôt ce sont les deux aspects d'un seul et même phénomène.

En effet, tout ce qui supprime ou diminue l'action protéolytique, supprime ou diminue l'action antitoxique.

Le parallélisme est parfait.

Avant le contact de la toxine et du suc gastrique, neutralisons le milieu par la soude; la pepsine, en milieu alcalin, perd ses propriétés digestives. L'injection est toujours mortelle, quelles que soient la durée et la température du contact.

Le pouvoir protéolytique disparaît donc et aussi le pouvoir antitoxique.

Si l'on restitue le coefficient nécessaire d'acidité chlorhydrique, le suc gastrique récupère sa double activité antitoxique et protéolytique.

L'activité protéolytique de la pancréatine non activée est faible; toute substance, quelle qu'elle soit, qui augmente l'action protéolytique de la pancréatine, en l'activant, augmente son pouvoir antitoxique.

C'est le fait du chlorure de calcium : deux gouttes de toxine tétanique, instillées dans un tube contenant de la pancréatine ainsi activée, sont neutralisées après séjour à l'étuve.

Chacune des sécrétions sous-diaphragmatiques du tube digestif est donc antitoxique parce que protéolytique.

Ajoutons, avant de clore cette première partie de notre travail, et la remarque a son importance, que ni l'action des microorganismes de l'intestin, ni celle des oxydases leucocytaires, ni celle, prépondérante, des sucs digestifs, ne suffisent à expliquer la neutralisation complète des toxines en ingestion. C'est en la circonstance, il faut l'avouer, que l'expérimentation est en déroute.

Faut-il admettre l'action antitoxique du foie ?

Les expériences de Mlle Bouteil (1) sur l'anaphylaxie, semblent nous en détourner. Elle in-

---

(1) Thèse de Paris, 1910.

jecte, en effet, la substance anaphylactisante dans la veine-porte ou les veines mésentériques du chien et du lapin et obtient des phénomènes d'anaphylaxie typique.

Et cependant, qui pourrait nier l'action neutralisante, *in vitro*, des extraits hépatiques et notamment du suc d'autolyse de foie de porc sur les toxines et venins.

Après vingt-quatre heures de contact à l'étuve, constate Déchambre (1), l'injection d'un mélange de toxine tétanique et du suc d'autolyse est inoffensive pour le cobaye.

Le témoin meurt dans les vingt-quatre heures.

L'action antitoxique du foie, dans la neutralisation des toxines, nous paraît donc probable, bien qu'il soit difficile d'en évaluer le coefficient.

Probable aussi, parce que nécessaire, sans doute, l'action particulière de la muqueuse sur les toxines.

H. Vincent affirme très catégoriquement le contraire.La toxine tétanique,dit-il,n'est ni atténuée ni détruite par l'épithélium ni par l'une quelconque des couches constituant la paroi de l'intestin.

---

(1) Dechambre : Thèse de Doctorat, Toulouse. Action antitoxique du suc d'autolyse de foie de porc, janvier 1911.

A cet effet, plusieurs cobayes sont sacrifiés en pleine santé; on sépare l'intestin grêle du gros intestin. Les muqueuses sont arrachées par râclage, triturées dans un mortier avec du sable, puis macérées dans l'eau distillée, pendant quelques heures à la glacière. Les deux filtrats, additionnés de toxine tétanique, sont mis à l'étuve à 39° pendant plusieurs heures.

Les injections de ces deux filtrats, ainsi traités sont mortelles.

Carrière, depuis longtemps, professait la même opinion.

Mlle Bouteil réussit à déterminer des phénomènes anaphylactiques, en injectant dans les veines un mélange de congestine et de macération d'intestin.

Et cependant, faut-il dénier toute propriété antitoxique à la muqueuse digestive ?

Il semble qu'un courant d'idées contraires se dessine à ce sujet.

Et d'abord, fait remarquer Balthazard (1), la muqueuse réagit dans les intoxications digestives; elle réagit, en sécrétant un mucus intestinal qui rend moins facile la résorption des poisons

---

(1) Toxine et antitoxine typhique. Thèse de doctorat, Paris, Baillère, 1903.

intestinaux et balaye les toxines accumulées et qui ne peuvent ainsi dialyser.

La viscosité, en effet, apporte un obstacle aux échanges osmotiques qu'elle ralentit ou même supprime complètement.

Cette sécrétion de la muqueuse est donc un élément de défense contre l'intoxication et s'ajoute à l'action des sucs intestinaux. Y a-t-il plus ?

Faut-il accorder à cette muqueuse un rôle plus considérable : une action élective antitoxique, quoique peu connue, différente de la sécrétion normale des sucs digestifs ?

Charrin fut longtemps le champion de cette idée, qu'il a défendue dans une série d'articles très intéressants publiés dans les *Comptes rendus de la Société Biologique.*

Caussade et Joltrain (1) expérimentent d'une façon qui rappelle celle de Vincent.

Ils mettent en contact 100 cc. d'extrait de muqueuse intestinale et 26 cc. de culture de bacille tétanique (tuant en deux jours un cobaye de

---

(1) Du rôle de la muqueuse intestinale dans la neutralisation des toxines tétaniques (*Société de Biol.*, 21 juillet 1906, p. 104.)

500 gr. avec 5 gouttes inoculées). Le contact dure, non plus quelques heures, à la glacière, comme dans l'expérience de Vincent, mais *des jours et des mois*. Aussi obtiennent-ils des résultats.

Après deux jours de contact, la solution met trois jours à tuer un cobaye de même poids (500 gr.), et il faut non plus cinq gouttes, mais trois centimètres cubes.

Si le contact est de neuf jours, la guérison se produit, après des phénomènes de contracture du membre inoculé.

Si le contact dure un mois, il n'y a aucune contracture; même résultat, si le contact dure un mois, chez un petit cobaye de 300 gr., en inoculant 40 gouttes.

Ces auteurs concluent donc que la neutralisation est propriété de la muqueuse; que tout ce qui atteint la muqueuse intestinale et sa propriété défensive, favorise les toxi-infections.

Faut-il critiquer Vincent de n'avoir pas, dans ses expériences, ménagé un contact suffisamment long aux solutions en présence ?

Concluons simplement que cette neutralisation propre de la muqueuse est probable, quoique encore insuffisamment démontrée.

Nous pouvons, en terminant cette première partie et tout en faisant de sages réserves, tou-

chant l'action complémentaire du foie et de la muqueuse digestive, répéter, en l'appliquant à la neutralisation des toxines, cette conclusion de Lesné et Dreyfus à propos de l'anaphylaxie.

« Il semble donc, sans que nos expériences cependant en fournissent la preuve d'une façon absolue, que l'absence d'anaphylaxie (nous pouvons lire aussi l'absence de phénomènes toxiques) dans les cas d'inoculation intra-stomacale ou intra-intestinale, dépende moins du foie et de la paroi digestive.

«Ce sont probablement les sucs digestifs qui interviennent directement, transforment les substances albuminoïdes et les rendent inaptes dans ces conditions physiologiques, à produire l'anaphylaxie. Les cas d'anaphylaxie digestive observés en clinique par divers auteurs et par nous-mêmes, doivent donc, suivant toute vraisemblance, être attribués à des troubles du chimisme digestif. »

Dans les pages et les expériences qui vont suivre, nous nous proposons l'étude des sucs digestifs sur quelques toxines en particulier, notamment les toxines tétanique, diphtérique et la tuberculine.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIMENTATION

ACTION DES SUCS DIGESTIFS SUR QUELQUES TOXINES EN PARTICULIER

Nous étudierons, dans ce paragraphe, un certain nombre de toxines microbiennes.

Nous rappellerons les études dont elles ont été l'objet en y joignant nos recherches personnelles (1).

§ I. — *Toxine tétanique*

Cette toxine nous a presque constamment servi d'exemple dans la première partie de notre travail. Nous avons décrit ce qu'elle devient dans l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin; sa neutralisation par les sucs gastrique, intestinaux, et par la sécrétion biliaire.

---

(1) Nous tenons vivement a remercier ici M. Hallion, chef des travaux pratiques de physiologie au Collège de France, qui a généreusement offert au laboratoire l'eukinase qui nous a servi dans nos expériences et dont la préparation a été si délicate. Nous n'avons eu qu'à nous louer de ce produit, ainsi que des résultats qu'il nous a donnés.

Toute cette documentation est plus que suffisante pour démontrer que la toxine tétanique est détruite dans le tube digestif ; nous nous contenterons donc d'ajouter ces expériences que nous avons faites confirmant les résultats déjà obtenus.

Cobaye témoin 199 : 420 gr.

15 mai 1911 : reçoit, en injection sous-cutanée, 1 cc. de toxine tétanique (dose 100 fois mortelle). Il meurt dans les 24 heures, avec les contractions caractéristiques du tétanos.

Cobaye 183 : 350 gr.

15 mai 1911 : ingère 10 cc. (dose mille fois mortelle), de toxine tétanique, mélangée à de la mie de pain.

Aucun accident tétanique.

Cobaye témoin 200 : 405 gr.

25 mai 1911 : reçoit en injection sous-cutanée 1/10 de centimètre cube de toxine tétanique (dose 10 fois mortelle). Il meurt en 48 heures.

Cobaye 184 : 392 gr.

28 mai 1911 : ingère 15 cc. de toxine tétanique (dose 1.500 fois mortelle), mélangée à la farine et au son.

Aucun accident tétanique.

Ces expériences mettent donc en évidence la protection du tube digestif contre la toxine tétanique.

§ II. — *Toxine diphtérique*

Nous avons rappelé les recherches de Schutz (1), touchant le sort de la toxine diphtérique dans l'estomac; celles de Gibier qui introduit dans le rectum de chiens et de cobayes, des quantités énormes de toxines, sans constater aucun accident, ni immunité.

Charrin (2), expose, en 1897, ses expériences très concluantes, touchant l'action de la pepsine sur la toxine diphtérique.

Il fait usage d'une toxine de virulence telle qu'un centimètre cube injecté à un lapin, le tue en 24 ou 48 heures.

Il prépare également les solutions suivantes :

1° Une pepsine *chlorhydrique, suc gastrique artificiel*, ou insoluble et très active, ou soluble et commerciale, avec addition de 3/1.000 d'HCl.

Le mélange avec la toxine est mis à digérer pendant plusieurs heures à 39°; l'acide est saturé par la soude et le filtrat injecté à des cobayes contient 1 cc. à 1 cc. 1/2 de toxine primitive.

---

(1) *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1909, p. 132.

(2) Action de la pepsine sur la toxine diphtérique. Les défenses de l'organisme, par Charrin et Lefèvre. *Soc. Biol.*, 1897, 31 juillet, p. 830.

La toxine témoin, sans mélange de suc gastrique artificiel, séjourne pendant un temps égal à l'étuve, puis est injectée.

2° Une solution d'acide chlorhydrique, sans pepsine et de toxine.

Le précipité obtenu est redissous par neutralisation.

3° Une solution de sulfate de chaux en liqueur neutre ou chlorhydrique.

Les sels de chaux ont la propriété de fixer les toxines; la pepsine en contient précisément et l'auteur se demande si l'action de la pepsine n'est pas aidée par la présence de ce sel.

Charrin obtient les résultats suivants :

Action de la pepsine chlorhydrique

Une injection au cobaye de 1 cc. 5 de toxine et de pepsine chlorhydrique peu soluble, après contact de 48 h. à 39°, est inoffensive. Le témoin meurt en 48 heures.

L'injection de toxine et de pepsine soluble, seule ou additionnée de sulfate de chaux, est également inoffensive.

L'injection du dépôt, formé au contact de la pepsine insoluble et de la toxine, dépôt susceptible de fixer la toxine, est également sans effet.

La toxine est donc digérée par les deux pepsines.

Action de l'acide chlorhydrique seul

L'injection de la solution d'HCl et de toxine (après 48 heures de contact à 39° et neutralisation par la soude pour redissoudre le précipité) est mortelle pour le cobaye.

L'injection du précipité, avant neutralisation, laisse une survie d'au moins six jours; le cobaye témoin succombant le surlendemain.

L'acide chlorhydrique atténue donc la toxine diphtérique et son injection n'est pas toxique.

Action du sulfate de chaux en liqueur chlorhydrique

L'injection d'une solution de toxine et de sulfate de chaux chlorhydrique (HCl 3/1.000) après contact à l'étuve, laisse une survie et le témoin meurt.

L'injection du filtrat de la solution précédente (pour séparer le dépôt), laisse une survie; celle du dépôt est suivie d'une mort aussi rapide que celle du cobaye témoin.

Le sulfate de chaux chlorhydrique fixe donc la toxine; il l'atténue et même la supprime.

Sans acide chlorhydrique, il n'a aucune influence.

L'acide chlorhydrique a une influence retardatrice.

La digestion peptique est neutralisante pour la toxine diphtérique.

Il est donc facile de prévoir les conséquences désastreuses que peuvent avoir pour la protection de l'organisme, les gastrites chroniques, les scléroses de l'apepsie qui privent ainsi le sujet du grand élément de défense qu'est le suc digestif.

Nous avons cité les recherches du même auteur touchant l'action du pancréas sur la toxine diphtérique; nous n'y reviendrons pas; qu'il nous soit permis d'ajouter à cette étude nos expériences personnelles.

Une première série d'expériences a pour but de démontrer l'action du suc gastrique sans pepsine.

Cobaye témoin 201 : 415 grammes.

Le 10 mai 1911, reçoit en injection sous-cutanée 1/10 de centimètre cube de toxine diphtérique et meurt de lésions caractéristiques en 36 heures.

Cobaye 165 : 395 grammes.

Le 10 mai 1911, reçoit en injection sous-cutanée 1/4 de centimètre cube de toxine diphtérique dilué dans 5 cc. de dyspeptine de Hepp (suc gastrique de porc ne contenant pas de pepsine), après contact de quelques heures à l'étuve à 39°.

Mort en 36 heures comme le cobaye témoin.

Cobaye 166 : 410 grammes.

Le 12 mai, reçoit en injection sous-cutanée 1/4 de cc. de toxine diphtérique dilué dans un 1/2 cc. d'HCl à 3,30 0/000 après contact *in vitro*.

Il meurt en 48 heures.

Lapin : 3.800 grammes.

Reçoit le 15 mai : 1/4 de centimètre cube de toxine diphtérique et 8 cc. de suc gastrique de porc, après contact.

L'injection, au lieu d'être sous-cutanée, est poussée dans le péritoine.

La mort a lieu dans la nuit.

Ces expériences prouvent donc que le suc gastrique, privé de pepsine (dyspeptine de Hepp), est impuissant à neutraliser la toxine diphtérique.

L'action légèrement retardatrice est due à l'acide chlorhydrique.

Dans les expériences suivantes, nous avons cherché à déterminer le rôle éventuel des ferments digestifs, notamment de la pepsine et de la pancréatine.

Cobaye 167 : 430 grammes.

Reçoit le 17 mai en injection sous-cutanée un demi-centimètre cube de toxine diphtérique dilué dans 0 g.10 de pancréatine et d'entérokynase après neutralisation avec 0 gr. 10 de bicarbonate de soude et séjour à l'étuve.

L'animal survit.

Cobaye 138 : 425 grammes.

27 mai : reçoit en injection sous-cutanée 1/2 cc. de toxine dilué dans 1/2 cc. d'HCl, à 3,30/000 mélangé à 0,10 de pepsine, après contact à l'étuve à 39°.

L'animal survit.

L'action neutralisante de la pepsine chlorhydrique et de la pancréatine activée est donc complète sur la toxine diphtérique et ces conclusions sont conformes à celles de Charrin.

C'est évidemment à l'action protéolytique des ferments qu'il faut attribuer la puissance protectrice du tube digestif, affirmée encore une fois de plus par l'observation suivante :

Cobaye 185 : 420 grammes.
ingère le 5 mai 10 cc. de toxine diphtérique (dose 100 fois mortelle), il résiste parfaitement.

§ III. — *Tuberculine*

La tuberculine, ou lymphe de Koch, est un extrait glycériné de la culture du bacille.

Elle n'a aucune propriété curative et provoque, chez les tuberculeux, une élévation de température, de la réaction au point d'inoculation et des accidents graves rapidement mortels.

Elle est utile pour le diagnostique de la tuberculose (ophtalmo-réaction) ; surtout en médecine vétérinaire.

L'élévation d'un degré chez le sujet, permet de porter le diagnostic.

Nous avons déjà constaté que l'action des moisissures est considérable sur la tuberculine, sur-

tout le pénicillium glaucum et le pyocyanique; ce sont surtout les microbes protéolytiques qui détruisent son pouvoir toxique.

Cette remarque fait donc prévoir l'action des ferments protéolytiques du tube digestif.

Cette dernière étude a été faite tout récemment par Danielopolu (1) et publiée dans les *Comptes Rendus de la Société de Biologie* de Bucarest.

Cet auteur se propose de confirmer — par ses expériences — les recherches de Kohler sur le même sujet.

Ses expériences *in vitro* ont d'abord pour objet l'action de la pepsine sur la tuberculine précipitée.

L'auteur prépare trois solutions :

1° Tuberculine et suc gastrique artificiel.

Tuberculine précipitée au 1/10	1 cc.
HCl à 3 0/0 avec pepsine à 0,2 0/0.....	— 9 cc.

2° Tuberculine et pepsine seule (peu active sans HCl).

Tuberculine précipitée au 1/10.....	1 cc.
Pepsine	0 20
Eau salée à 9 0/0	9 cc.

3° Tuberculine et HCl sans pepsine.

Tuberculine précipitée au 1/10.....	1 cc.
HCl	0 03
Eau salée à 9 0/0	9 cc.

(1) Danielopolu : action de la pepsine *in vitro* sur la tuberculine précipitée : *Soc. Biol.*, 14 avril 1910, p. 896 — action de la trypsine sur la tuberculine précipitée.

Ces trois solutions sont instillées dans les yeux de tuberculeux, en vue de l'ophtalmo-réaction. Les résultats sont les suivants :

Instillation de la première solution à une première série de tuberculeux (4 cas de pleurésie séro-fibrineuse et 1 cas de Mal de Pott).

Dans l'œil droit témoin : instillation de tuberculine au 1/10 : ophtalmo-réaction intense.

A gauche, l'instillation de la première solution ne donne aucune réaction.

Instillation de la 2e solution (deux cas de pleurésie séro-fibrineuse, 1 cas de tuberculose pulmonaire).

Même réaction que précédemment dans l'œil droit témoin.

A gauche, l'instillation du 2e mélange, donne une ophtalmo-réaction atténuée.

L'instillation de la 3e solution à deux malades atteints de tuberculose pulmonaire, donne les mêmes réactions que celles obtenues par la seconde solution.

Le suc gastrique artificiel détruit donc complètement la tuberculine, la pepsine ou l'HCl seuls ont peu d'action et ne font qu'atténuer.

Danielopolu poursuit ses travaux par l'étude de l'action de la trypsine *in vitro* sur la tuberculine précipitée :

« La tuberculine, introduite par voie digestive, même à forte dose, ne provoque une ascension thermique, dit-il, que dans la moitié des cas,

quand les tuberculeux réagissent à l'injection sous-cutanée; l'absence de réaction est donc due ou à une absorption incomplète au niveau de l'intestin ou à une destruction par les ferments digestifs. » D'où ses essais sur la trypsine.

Il emploie une tuberculine doublement précipitée par l'alcool (contenant la partie spécifique de la tuberculine brute de Koch), le contact est de 24 heures en milieu alcalin à 37°.

Deux solutions sont préparées.

1° Tuberculine 10 cgr; trypsine précipitée au 1/10 de centimètre cube et carbonate de soude à 5 %, 9 centimètres cubes.

2° Tubercuilne, 1 cgr.; carbonate de soude 9 cc.

La première solution est donc 10 fois plus forte en tuberculine que la seconde solution témoin.

Après le contact de 24 heures à 37°, il se produit dans les deux tubes un abondant précipité qui disparaît à 100°; on neutralise ensuite par HCl.

Ces deux solutions sont instillées à 14 tuberculeux, répartis en deux séries.

Seuls les malades de la première série, ayant reçu dans l'œil gauche la première solution, ne donnent aucune réaction à l'instillation.

Ceux de la deuxième série ayant reçu la seconde solution donnent une réaction très intense.

La trypsine, conclut-il, détruit donc la tuberculine en 24 heures, en milieu alcalin à 37°, puis-

que les malades dont l'œil droit réagit à l'instillation de la trypsine à 1/1.000, ne réagissent plus par l'œil gauche à une dose de tuberculine 10 fois plus forte mise en contact avec la trypsine.

Cette action n'est pas due au carbonate de soude; il se trouve dans les deux solutions et n'a par conséquent aucune influence destructive.

L'inconstance de la tuberculine introduite par le tube digestif est donc vraiment le fait des ferments protéolytiques : pepsine et trypsine.

La première série des expériences que nous avons faites ont pour but de démontrer le coefficient toxique de la tuberculine, spécialement de la tuberculine de Calmette.

Cobaye témoin 169 : 390 grammes.

Le 12 mai : reçoit en injection sous-cutanée 0 gr. 004 de tuberculine.

Cobaye témoin 170 : 420 grammes.

Le 12 mai : reçoit en injection sous-cutanée 0 gr. 008 de tuberculine.

Cobaye témoin 171 : 415 grammes.

Le 12 mai : reçoit en injection sous-cutanée 0 gr. 010 de tuberculine.

Seul le cobaye 169 résiste; les deux autres succombent.

La dose minima mortelle de tuberculine en injection sous-cutanée paraît donc être de 0 gr. 004 à 0 gr. 008.

La même tuberculine va nous servir pour constater la protection du tube digestif :

Cobaye 175, 320 gr.; cobaye 176, 375 gr.

Mangent le 13 mai 1911 du pain imprégné de tuberculine de Calmette à la dose de 0 gr. 05 par cobaye — survie.

mêmes expériences et même résultat le 17 mai.

L'expérience suivante a pour effet de mettre en évidence l'action neutralisante *in vitro* de la pepsine chlorhydrique.

Cobaye, 177. Tuberculeux, 302 gr.

Reçoit le 18 mai en injection sous-cutanée la solution suivante :

Tuberculine : 0 gr. 01; pepsine : 0 gr. 10; dyspeptine de Hepp : 2 cc.

De même pour la pancréatine activée par l'enterokynase :

Cobaye 178. Tuberculeux, 320 gr.

Reçoit le 19 mai en injection sous-cutanée la solution suivante :

Tuberculine 0 gr. 01; pancréatine et entérokynase : 0 gr. 10; bicarbonate de soude : 0 gr. 10.

Survie.

La pancréatine seule, non activée, ne suffit pas à neutraliser la toxine.

La même tuberculine que l'expérience précédente, en effet, est mise à l'étuve pendant 24 heures à 30°, avec une solution de pancréatine à 0,25 %.

Le lendemain on fait bouillir, pendant dix minutes, et on ramène au volume primitif. Cette solution est inoculée dans le cerveau de 3 cobayes à raison de 1/10 de milligramme de tuberculine pour 0,2 centimètres cubes d'eau.

(La solution étant faite avec 10 milligrammes de tuberculine dans 20 centimètres cubes d'eau)

Mort.

Comme il est facile de le voir nos expériences sont en complet accord avec celles de Danielopolu.

C'est pourquoi nous avons tenu à les mettre en comparaison.

Toutefois MM. Lesné et Dreyfus ont fait chez l'homme les constatations suivantes :

Si l'on mélange de la tuberculine à de la dyspeptine ou à une solution d'acide chlorhydrique de même titre que le suc gastrique, le mélange essayé chez des tuberculeux produit la cutiréaction, de même que la tuberculine diluée dans l'eau au même titre.

Mise à l'étuve pendant 24 heures avec la pepsine ou la pancréatine, la tuberculine reste aussi active quand on l'emploie pour la cutiréaction, que de la tuberculine pure ou étendue d'eau et mise aussi à l'étuve.

Ingérée par des tuberculeux aux doses qui, en injection sous-cutanée, provoquent une réaction thermique, la tuberculine reste sans effet sur la courbe de température.

Puisque, *in vitro*, le suc gastrique, l'acide chlorhydrique, la pepsine et la pancréatine n'enlèvent pas à la tuberculine ses propriétés, il faut donc admettre qu'elle est soumise, dans le tube digestif, à d'autres influences qui l'empêchent d'agir.

En résumé, pour ces auteurs, la tuberculine se rapproche des toxalbumines et se distingue des autres toxines microbiennes.

TROISIEME PARTIE

EXPERIMENTATION

DU SORT DES ANTITOXINES DANS LE TUBE DIGESTIF

Le même phénomène prétéolytique qui entrave l'action des toxines, entrave également celle des sérums protecteurs qui, administrés par la bouche, sont sans effet.

Jusqu'en 1899, la question de l'administration et de l'efficacité des antitoxines en ingestion a été peu agitée. Ferran a essayé d'introduire des sérums thérapeutiques par voie digestive (voie rectale).

Cependant dès 1896, Gibier affirme que le sérum antitétanique, introduit dans l'intestin, n'immunise pas.

Carrière (1899), dans son étude expérimentale « sur le sort des toxines et antitoxines introduites dans le tube digestif »(1) constate que le sé-

(1) Annales de l'*Institut Pasteur*, 1899.

rum antitétanique ou antivenimeux n'immunise pas, quelle que soit la dose ingérée, (60 à 250 centimètres cubes) massive ou répétée. Il n'immunise pas davantage les animaux d'une même espèce, que ceux d'une espèce différente.

Tchitchkine (1) « dans le but de constater les propriétés acquises par le sérum sanguin d'un animal, qui ingère des bactéries ou produits bactériens, les fait avaler par des lapins adultes et des lapins de lait; l'ingestion ne donne aucune propriété préventive à leur sérum. Ils n'ont donc pas été absorbés en nature.

En réalité,ces antitoxines ont été détruites ;suivant l'expérience de Carrière, qui lie le rectum et les injecte dans le tube digestif. Vingt-quatre heures après, il n'en reste plus.

L'action des sucs digestifs est donc sensiblement la même, sur les antitoxines que sur les toxines. Carrière qui en a évalué le coefficient de neutralisation, nous donne les résultats suivants :

La ptyaline n'a aucune action sur les sérums antitoxiques.

Le suc gastrique artificiel n'a pas d'action sur le sérum antitoxique; mais il en a quelque peu sur le sérum antivenimeux.

---

(1) Influence de l'ingestion des bactéries et produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin. *Annales de Pasteur*, 1904, p. 576.

La pancréatine activée les détruit entièrement. Les microorganismes de l'intestin les atténuent.

Les oxydases leucocytaires et la bile sont sans action.

Ces conclusions sont d'ailleurs confirmées en pratique, par l'échec constant des méthodes d'immunisation par voie digestive.

Nicolas et Arloing (1) ont tenté un essai d'immunisation expérimentale, contre le bacille de Loeffler et ses toxines, par ingestion de sérum antidiphtérique.

Ils font ingérer à neuf cobayes des doses élevées de sérum antidiphtérique : celui de Pasteur par exemple ou celui d'Arloing (qui possède 250 unités antitoxiques et peut immuniser 100.000 fois son poids de cobaye en 24 ou 36 heures, contre une dose mortelle de toxine diphtérique).

Ils injectent également, six jours plus tard, une dose mortelle faible de cette dernière.

Ces deux témoins meurent entre 46 et 60 h.

Ceux qui ont ingéré un demi-centimètre cube de sérum meurent entre 84 et 96 heures.

---

(1) Essai d'immunisation expérimentale contre le bacille de Loeffler et ses toxines par ingestion de sérum antidiphtérique. *Soc. de Biol.*, 1899, p. 810.

Ceux qui ont ingéré 1 cc. de sérum meurent entre 46 et 168 heures.

Ceux qui ont ingéré 2 cc. de sérum meurent en 44 heures; un cas de survie.

Ceux enfin qui ont ingéré 10 cc. de sérum meurent en 48 heures.

Le cas de survie signalé peut être dû à l'introduction du sérum, dans la voie sanguine par muqueuse éraillée.

Le sérum antidiphtérique ne produit donc aucune immunisation.

Tout au plus constate-t-on un léger retard dans l'apparition des phénomènes ; l'immunisation par cette voie ne saurait donc être un procédé thérapeutique.

Les expériences que nous avons faites avec le sérum antitétanique, dans cet ordre d'idée, confirment complètement ces conclusions :

Cobaye témoin 150 : 400 grammes.

13 mai 1911 : reçoit 1/10 de centimètre cube de toxine tétanique en injection sous-cutanée, mort en 24 heures.

Cobaye 151 : 420 grammes.

13 mai 1911 : ingère par l'estomac 5 cc. de sérum antitétanique.

Le 14 mai : 24 heures après, reçoit en injection sous-cutanée 1/10 de cc. de toxine tétanique.

Mort en 48 heures. Retard

Cobaye 152 : 380 grammes.

Le 15 mai 1911 : reçoit dans l'intestin 5 cc. de sérum antitétanique. 24 heures après, le 16 mai: injection sous-cutanée de 1/5 de centimètre cube de toxine tétanique.

Meurt en 48 heures.

Même expérience et même résultat pour le cobaye 153. Poids 410 grammes.

Cobaye 164 : 397 grammes.

Reçoit 20 mai 1911 : 5 cc. de sérum antitétanique par l'estomac.

24 heures après : injection sous-cutanée de un demi-centimètre cube de toxine tétanique, il meurt en 24 heures.

Il y a donc un très léger retard dans l'action de la toxine, dû à l'ingestion de l'antitoxine; mais l'immunisation par voie digestive est notoirement impossible.

Toutefois, avant de terminer ce chapitre, faisons quelques remarques.

La muqueuse du gros intestin, affirment Breton et G. Petit (1), est plus perméable à l'antitoxine qu'à la toxine.

---

(1) Passage de la toxine et de l'antitoxine tétanique à travers la muqueuse du gros intestin. *Société de Biol.*, 1er fév., 1908, p. 160).

C'est ainsi qu'ils ont réussi à immuniser un cobaye, vis-à-vis de la dose mortelle de toxine tétanique, par huit injections rectales d'antitoxine en 48 heures et précédant l'injection de toxine.

Le professeur Chantemesse n'a-t-il pas préconisé l'injection rectale antidiphtérique chez les enfants ? Sans avoir à juger les effets de cette thérapeutique et son efficacité, nous verrons plus loin que le tube digestif des jeunes nourrissons est particulièrement perméable; ce qui peut autoriser un pareil mode d'immunisation, du moins pendant les premiers jours.

Nous avons constaté également, à propos des expériences de Mayerhofer et Pribram, que le tube digestif était plus perméable à l'état pathologique (lésions d'entérite aiguë). Peut-être, en ces circonstances, une thérapeutique antitoxique par ingestion serait-elle efficace.

Enfin, cette imperméabilité relative du tube digestif souffre quelques exceptions que nous ne pouvons passer sous silence.

Chez certains animaux, en particulier les muridés et surtout chez la souris, la perméabilité du tube digestif est grande.

Charles Dopter (1) a pu ainsi produire la vaccination antidysenterique expérimentale, par voies digestives.

---

(1) Vaccination antidysentérique expérimentale par les voies digestives. *Société de Biol.*, mai 1908, p. 868.

Il prépare des cultures de bacilles de Shiga sur agar, en boîtes de Roux. Après 24 heures de séjour à l'étude à 37°, ces cultures sont râclées, émulsionnées dans l'eau physiologique et tuées à 58° pendant 1 heure, puis désséchées.

Cinq milligrammes de bacilles ainsi secs et tués sont émulsionnées dans un centimètre cube de lait et administrés en ingestion à des souris pesant 20 grammes, pendant trois jours au moins.

Quinze jours après la première ingestion, elles reçoivent en injection sous-cutanée, une culture vivante sur tube d'agar et âgée de 24 heures; 1/80 de cc. de cette culture représentant la dose minima mortelle.

Les témoins, qui n'ont reçu que la dose mortelle, succombent en 3 ou 4 jours; les autres sujets préparés survivent et même supportent parfois des doses deux fois mortelles.

Cette immunité, par voies digestives, est cependant soumise à certaines conditions : Une seule ingestion de 5 milligrammes de bacilles tués et secs ne suffit pas, il faut la répéter trois à quatre fois. Toutefois, si les ingestions sont trop répétées (6 à 10 fois), l'animal maigrit, ne résiste pas à la dose mortelle, ou meurt avant.

Il faut une dose de cinq milligrammes par jour; si on n'en met que deux, il faut faire ingérer pendant 10 jours.

Enfin un seul repas même à dose massive ne confère pas l'immunité.

Dopter tire, de cette expérience, les conclusions suivantes :

L'immunité est certaine au bout de 15 jours; elle est temporaire et ne peut excéder 30 jours.

Il existe une période, du premier au douzième jour, pendant laquelle l'animal prépare son immunité; il est plus sensible à l'épreuve mortelle que les témoins et peut succomber avant eux

Les mêmes résultats peuvent être obtenus avec des bacilles vivants; les germes, ainsi ingérés, ne sont pas contenus dans l'épaisseur de la muqueuse digestive.

C'est également chez la souris qu'il a été possible d'obtenir la vaccination par voie rectale.

Ehrlich démontre le premier que les souris vaccinées contre l'abrine, la ricine, la toxine tétanique, transmettent cette immunité, par l'allaitement, à des souris issues de souris neuves.

Ce fait est propre à la souris; chez le cobaye ou le lapin, l'allaitement par une femelle immunisée contre le tétanos ou le bacille d'Eberth ne communique aucun état réfractaire.

De même que les antitoxines, les agglutinines traversent le tube digestif de la souris.

Fermi démontre que les souris et autres muridés, alimentés avec le virus fixe de l'Institut

de Sassari, ou même avec le virus des Rues (Vincent) contractent la rage.

Les nombreuses expériences de Fermi, contrôlées par Romolo Repetto (1), ont été répétées et en définitive, affirmées par Remlinger (2). Ce dernier, à la suite de nombreuses expériences, reconnaît pour cause de cette immunité, la grande perméabilité du tube digestif de la souris (3).

Déjà auparavant (*Société Biol.*, 27 avril 1907), le même auteur avait obtenu des effets d'immunisation chez la souris par voie rectale.

La souris est donc l'animal de choix dans l'étude de l'immunisation par voie digestive.

La voie digestive, en effet, peut, en certaines circonstances, être plus commode que la voie sanguine, surtout pour certains produits dont la toxicité est extrême et qu'on peut ainsi faire absorber, en doses plus massives et plus maniables, par la bouche.

La muqueuse gastro-intestinale est également très perméable, chez les nouveau-nés, aux toxines et aux albuminoïdes.

Cette perméabilité a été déjà mise en évi-

---

(1) *Soc. Biol.*, 2 mai 1908.

(2) *Soc. Biol.*, 23 mai 1908, 31 oct. 1908.

(3) *Soc. Biol.*, 6 février 1909.

dence par les expériences de von Behring (1) et de Roemer, qui retrouvent, inaltérées dans le sang, certaines albuminoïdes introduites par l'intestin; tandis que chez l'adulte, elles sont transformées par les sucs intestinaux.

Ganghofner et J. Langer (2) se sont particulièrement attachés à déterminer jusqu'à quel âge persiste cette perméabilité.

Leurs expériences portent sur les carnivores et les herbivores.

Chez les premiers (jeunes chiens,chats),les matières albuminoïdes étrangères ingérées (blanc d'œuf, sérum bovin), sont retrouvées inaltérées dans le sang (le sérum, en effet, précipite nettement un immun-sérum correspondant); jusqu'au 6e jour après la naissance et en proportion, représentant les 2/100 du poids de la substance ingérée.

Chez les herbivores (jeunes lapins, chevreaux), l'immunisation dure jusqu'après la première semaine, à condition de faire ingérer davantage de matières albuminoïdes; l'âge extrême paraît être dix jours.

---

(1) *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1903. T. 1, p. 251 et 661.

(2) *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 922.

Ueber die Resorption genuiner Eiweisokörper im Magendarmkanal neugeborner Tiere und sanglinge (de la résorption des albuminoïdes dans le canal stomaco-intestinal des animaux nouveau-nés et des nourrissons).

Les auteurs font en outre observer que si l'on peut exclure le rôle de l'estomac, soit en injectant dans l'intestin grêle, soit en neutralisant le suc gastrique par la soude, la perméabilité peut aller jusqu'à 30 jours.

C'est ainsi que chez des nourrissons de trois semaines, on trouve dans le sang des albuminoïdes ialtérées introduites par voie rectale.

Concluons donc que chez les tous jeunes enfants l'immunisation par voie digestive, plus facilement appliquée et acceptée, peut rendre de grands services, notamment contre la diphtérie, la dysenterie, l'entérite... et tant d'autres affections d'autant plus redoutables que les sujets sont plus jeunes.

QUATRIEME PARTIE

EXPERIMENTATION

DU SORT DES TOXALBUMINES DANS LE TUBE DIGESTIF

Nous avons constaté la particulière perméabilité du tube digestif chez certains sujets : chez eux les toxines et antitoxines passent au travers de la paroi, avant leur complète destruction.

Or quelques toxines microbiennes telles que la toxine botulique, ou les toxalbumines (abrine, ricine, activo-congestine, crépitine), se comportent de même; elles ne sont pas entièrement détruites par les sucs digestifs, elles dialysent et permettent ainsi de vacciner, sensibiliser, anaphylactiser par voie digestive.

§ I. — Toxine botulique

Le bacillus botulicus est un anaérobie saprophyte de l'intestin qui, par la toxine que sécrète son protoplasma et les substrata sur lesquels il se développe, produit un empoisonnement très grave : le botulisme.

Introduite dans le tube digestif, cette toxine botulique, à l'encontre des autres toxines microbiennes qui sont neutralisées, produit une intoxication à prédilection marquée pour le système nerveux qui en fixe une grande quantité.

On a donc essayé d'immuniser contre elle par voie digestive.

Kempner a procédé d'abord par injections sous-cutanées, sur lapins ou cobayes; il réussit sur des chiens et l'antitoxine ainsi obtenue put guérir un cobaye.

Tchitchkine (1) tente l'immunisation par voie gastro-intestinale.

Il ensemence le bacille dans un bouillon de porc (500 gr. de viande, 1 0/0 de peptose, 1 0/0 de glucose, 1/2 0/0 de sel) et laisse à 20° pendant quatre semaines. La toxine ainsi obtenue tue le cobaye de 300 à 500 gr. par injection sous-cutanée de 0 cc. 001; il faut pour tuer le lapin par ingestion, des doses plus fortes : 5 centimètres cubes.

Tchitchkine commence donc par faire avaler le bouillon de culture, mais par petites doses qu'on augmente peu à peu. Il faut une grande prudence dans les premiers temps de l'immuni-

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, p. 335.

Essai d'immunisation, par la voie gastro-intestinale contre la toxine botulique. *Annales de Pasteur*, 1905, p. 335.

sation, avant que l'animal ait acquis une certaine résistance.

Les résultats sont les suivants :

Deux lapins ont reçu la toxine pendant plusieurs mois et peuvent ainsi résister à des doses cinq à six fois mortelles.

Quatorze jours après la première ingestion, on injecte, sous la peau, 0 cc. 001 de toxine à l'un, 0 cc. 002 à l'autre; mêmes doses à quatre lapins témoins.

Celui qui, déjà immunisé, a reçu la dose deux fois mortelle de toxine 0,002, meurt six jours après les témoins; l'autre qui a reçu 0,001 de toxine, a une survie de plus de deux mois.

L'immunité est donc réelle quoique faible.

§ II. — Actino-congestine

L'actino-congestine est une toxalbumine de nature chimique encore inconnue extraite des tentacules de l'étoile de mer et que le professeur Richet est parvenu à isoler, après une préparation longue et délicate.

Elle dialyse en nature, en partie du moins, au travers de la paroi et la protection du tube digestif est inconstante, comme il ressort des expériences que nous avons faites à ce sujet :

Cobaye 186 : 410 grammes.

Le 14 mai, ingère 10 centig. de congestine. Meurt en 48 heures.

Cobaye 187 : 420 grammes.

Le 14 mai ingère 10 centigr. de congestine, résiste.

Cobaye 188 : 390 grammes.

Le 13 mai, reçoit en injection sous-cutanée 10 centig. Meurt dans les 48 heures.

Cobaye 189 : 408 grammes.

15 mai : reçoit en injection sous-cutanée 10 centigr. de congestine. Meurt dans les 36 heures.

La protection du tube digestif *in vivo* contre la congestine est donc variable et quand le sujet succombe, il y a un certain retard entre les accidents produits par l'ingestion et l'injection sous-cutanée.

Les essais de neutralisation *in vitro*, ne sont pas plus concluants comme il ressort des expériences sur l'anaphylaxie exposées dans la thèse de M. Barnathan.

L'acide chlorhydrique seul *in vitro* en contact avec la congestine, est presque sans action.

Torresima — chienne — 9 kilogrammes.

24 mai 1910 : reçoit, dans la saphène, une injection de congestine brune, en solution, à 1 0/0, à raison de 0 gr. 03 par kilog., soit 0 gr. 27.

28 juin 1910 : injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant :

HCl	0 gr. 33	dans 100 gr. d'eau.
Congestine jaune	0 gr. 02	

L'injection est poussée lentement à 9 cc., quantité qui correspond à la dose de 0 gr. 002 par kilog., l'animal a des contractions du diaphragme et vomit; on pousse l'injection jusqu'à 90 cc., dose mortelle et l'animal

meurt dans les deux heures, avec les symptômes habituels de l'anaphylaxie.

En faisant agir, à l'étuve, la pepsine chlorhydrique ou la pancréatine activée, sur l'actino-congestine, destinée à une injection d'épreuve, on atténue d'une façon remarquable les accidents anaphylactiques chez des chiens injectés; il faut des doses 5 à 10 fois plus fortes pour provoquer les accidents.

Bostock — chien — 8 kilogrammes.

16 novembre 1910 : injection préparatoire dans la saphène : 0 gr. 04 de congestine brune par kilog., soit 0 gr. 32, en solution à 1 0/0.

4 janvier 1910 : injection d'entraînement dans la saphène avec le mélange suivant, mis préalablement à l'étuve, pendant 24 heures.

Congestine	0 gr. 02	
Pepsine	1 gr.	dans 100 gr. d'eau
HCl	0 gr. 33	

L'animal ne vomit qu'à une dose de 0 g. 005 de congestine par kilogramme; la dose mortelle étant de 0 g. 002.

Il faut donc conclure que le contact de la pepsine ou de la pancréatine activée n'empêche pas d'une façon absolue la toxicité de l'actino-congestine.

§ III. — Ricine

La ricine est une toxalbumine tirée des semences du ricin; une seule de ces semences introduite dans le tube digestif, peut y produire des lésions graves d'entérite.

Les expériences que nous avons faites indiquent une certaine protection de la part du tube

digestif contre la ricine; hâtons-nous de dire qu'elle est loin d'être constante.

Cobaye 179 témoin : 420 grammes.

13 avril 1911 : reçoit en injection sous-cutanée 1 centigramme de ricine.

Il meurt dans les 24 heures.

Cobaye 180 témoin : 412 grammes.

13 avril 1911 : reçoit en injection sous-cutanée 1 centigramme de ricine.

Il meurt dans les 24 heures.

Cobaye 181 : 390 grammes.

Ingestion le 14 avril de 2 centigr. de ricine.

Résiste.

Cobaye 182 : 415 grammes.

Ingestion le 14 avril de 2 centigr. de ricine.

Résiste.

Cobaye 34 : 402 grammes.

Reçoit le 15 avril en injection sous-cutanée la solution suivante :

Ricine	1 centigr.	
Suc gastrique....	5 centigr.	dans 100 gr. d'eau
Pepsine	5 centigr.	

Il meurt dans les 24 heures.

Cobaye 198 : 398 grammes.

Reçoit le 15 avril en injection sous-cutanée la solution suivante :

Ricine	0 gr. 01	
Pancréatine	0 gr. 10	dans 100 gr. d'eau
Bi-carbon.de soude	0 gr. 10	

Il meurt dans les 48 heures.

Les sucs digestifs n'ont donc pour effet que de retarder l'action de la ricine.

§ IV. — Abrine

Le Jéquirity, l'abrus precatorius, ou manne à réglisse ou réglisse sauvage de la Jamaïque est une légumineuse papillonnacée. Ses graines sont ovoïdes de la grosseur d'un fort grain de poivre, lisses, dures, d'un rouge vermillon avec une extrémité noire. Elles viennent soit de l'Afrique, soit des Antilles où les naturels s'en servent, pour faire des colliers ou chapelets. La macération de ces graines à 3/100 a été employée contre la conjonctivite granuleuse chronique.

L'action thérapeutique est due à une toxalbumine, « l'abrine », ou jequirityne ou jequirityzymase, très active, que nous nous proposons d'étudier dans les expériences qui vont suivre.

Cobaye témoin 192 : 402 grammes.

Mort dans les 24 heures.

L'expérience suivante a pour but de manifester l'action, sinon neutralisante, du moins retardatrice, du tube digestif :

Cobayes	195.....	406 gr.
»	150.....	392 gr.
»	197.....	422 gr.

ingèrent le 18 mai 3 cgr. d'abrine. Deux d'entre eux résistent, le troisième (197), a une survie de cinq jours.

Voici d'autres observations qui mettent en évidence la faible atténuation de l'abrine par les sucs digestifs *in vitro*.

Cobaye 190 : 387 grammes.

Reçoit le 22 mai en injection sous-cutanée, la solution suivante :

Abrine, 0 gr. 02, suc gastrique de porc (dyspeptine), 0 gr. 05, pepsine 0 gr. 10.

Mort dans les 48 heures.

Cobaye 191 : 402 grammes.

Reçoit le 22 mai en injection sous?cutanée, la solution suivante :

Abrine, 0 gr. 02; gastérine de Frémont et pancréatine, 0 gr. 10, bicarbonate de soude, 0 gr. 10.

Mort dans les 24 heures.

Cobaye 193 : 412 grammes.

Reçoit le 22 mai en injection sous-cutanée, la solusuivante :

Abrine 0 gr. 05 (dose double que celle injectée au témoin); pepsine, 0 gr. 10; pancréative, 0 gr. 10; eukinase, après contact à l'étuve pendant 24 heures.

Meurt dans les 24 heures.

Cobaye 194 : 385 grammes.

Reçoit le 22 mai, en injection sous-cutanée, la solution suivante :

Abrine, 0 gr. 05; pepsine, 0 gr. 10; HCl. Après un contact de 6 heures et neutralisation à la soude, on a ajouté : bi-carbonate de soude, 0 gr. 10; pancréatine, enterokinase, 0 gr. 10.

Mort en 36 heures.

Cobaye 196 : 397 grammes.

Reçoit en injection sous-cutanée la solution suivante, le 23 mai 1911.

Abrine, 1 centigr.; suc gastrique, 5 cgr.; pepsine, 5 centigr.

Il résiste jusqu'au 26 mai et meurt dans la nuit du 27 au 28.

Cobaye 197 : 402 grammes.

Reçoit le 23 mai 1911, en injection sous-cutanée la solution suivante :

Abrine, 1 centigr.; pancréatine, 0 gr. 10; bi-carbonate de soude, 0 gr. 10.

Il meurt deux jours après, le 25.

Ces toxalbumines que nous venons d'étudier passent donc dans le sang, au travers de la paroi, par un mécanisme qui nous est encore inconnu.

Ont-elles une plus grande résistance à l'action des sucs digestifs et peuvent-elles ainsi dialyser en nature ? Les expériences que nous venons de faire touchant l'action des sucs digestifs *in vitro*, nous porteraient à le croire.

Ont-elles, plus que les autres toxines, une action destructive sur la muqueuse qui devient plus perméable à l'état pathologique ?

Quoi qu'il en soit, ces toxalbumines passent dans le sang; elles permettent de vacciner, de sensibiliser, d'anaphylactiser; elles ouvrent en un mot des horizons nouveaux à ces études encore si complexes de l'immunisation et à la thérapeutique qui en peut découler.

CONCLUSIONS

1° Il est possible d'ingérer, sans danger, des quantités énormes de toxines, à doses 500, 1.000 fois, 3.000 fois mortelles.

Ces toxines ne sont fixées ni éliminées, car on ne les retrouve ni dans les fèces ni dans la parci digestive.

Toutefois, elles ne sauraient être absorbées en nature, puisqu'elles ne produisent pas d'effets nocifs.

Elles dialysent au travers de la paroi, mais en un temps suffisamment long, pour qu'elles soient neutralisées.

2° Le mécanisme de cette destruction est encore incertain.

Les sucs digestifs de la portion sous-diaphragmatique du tube digestif ont certainement une action prépondérante : sucs gastriques et intestinaux.

La réalité et la puissance de cette action neutralisante ont été démontrées au cours de notre thèse *in vivo* et *in vitro*.

Il ne s'agit pas d'une simple fixation d'ordre physico-chimique; mais d'une décomposition

par diastases ou ferments; en un mot d'une véritable digestion.

La chaleur à 65°, en effet, qui dissocie les diastases, fait perdre aux sucs digestifs leur propriété antitoxique.

Il y a donc grande analogie, identification même, entre les propriétés protéolytique et antitoxique.

Les bactéries intestinales prennent à cette destruction une part réelle, mais incomplète.

Les oxydases leucocytaires ont une moindre action.

3° Toutefois, ni l'action des oxydases, ni celle des bactéries, ni celle plus importante des sucs digestifs, ne suffisent à expliquer cette destruction totale des toxines.

Il faut probablement ajouter, à ces causes neutralisantes, une action élective de la muqueuse digestive, et l'action antitoxique du foie.

4° La destruction des toxines ne confère aucune immunité au sujet. De plus la même action protéolytique qui entrave l'effet des toxines, entrave aussi celui des sérums protecteurs qui, administrés par la bouche, sont sans effets.

D'où l'impossibilité d'immuniser par voie digestive.

5° Nous avons constaté, toutefois, que cette impossibilité n'est pas absolue : elle manque chez les muridés et en particulier chez les souris,

dont le tube digestif est très perméable. La souris devient ainsi l'animal de choix pour l'étude de l'immunisation digestive.

Les jeunes mammifères et, par conséquent chez le nourrisson, possèdent une perméabilité digestive aux albumines et toxalbumines durant les premiers jours. Il est donc possible de tenter, chez le tout jeune enfant, l'immunisation par ingestion.

6° Certaines toxines microbiennes (toxine botulique) et surtout les toxalbumines végétales (abrine, ricine, congestine, crépitine) dont la destruction est incomplète dans le tube digestif, passent dans le sang et permettent de sensibiliser, anaphylactiser, vacciner par voie digestive.

Suivant les observations de MM. Lesné et Dreyfus, par nous exposées dans la seconde partie, la tuberculine, que les sucs digestifs ne peuvent neutraliser *in vitro*, se rapprocherait ainsi des toxalbumines et se distinguerait des autres toxines microbiennes.

Vu :
Le Président de la Thèse,
RECLUS.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer
Paris, le 22 Juin 1911,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

ALADAR SCHÜTZ.—Untersuchungen über die entgiftende Tätigkeif des Magensaftes, nebst einigen Bemerkungen, [e]über ihre Bedeutung bei der Sauglingsernährung und Immunistat. Zeits. f. Hyg, t. LXI, 3 septembre 1908, p. 115. Action antitoxique du suc gastrique; sa signification, dans l'alimentation au sein, des nouveau-nés et au point de vue de l'immunité.

ANDRÉA FERRANINI. — L'acide chlorhydrique antiseptique de la pepsine. *Société de Biologie*, 29 décembre 1906.

BALTHAZARD. — Toxine et antitoxine typhique : Thèse de Paris, chez Baillière, 1903.

BARNATHAN. — L'anaphylaxie digestive; étude expérimentale. Thèse doctorat, Paris, 1911.

Mlle BOUTEIL. — Etude sur l'anaphylaxie. Thèse doctorat, Paris, 1910.

BIENSTOCK. — Du rôle des bactéries dans l'intestin. *Annales Pasteur*, 1900, p. 750.

BILLARD. — Immunisation du cobaye contre le venin de vipère par le suc d'autolyse de foie de porc. *Soc. Biol.*, 9 décembre 1910.

— Action du suc d'autolyse de foie de porc sur la coagulation du sang et du lait. *Soc. Biol.*, 16 décembre 1910.

— Action du suc d'autolyse de foie de porc et du venin de cobra sur la toxine tétanique. *Soc. de Biol.*, 25 décembre 1911, p. 274.

CH. BOUCHARD. — Leçons sur l'auto-intoxication, Paris, Masson, 1887.

BOUVERET et DEVIC. — Sur la tétanie d'origine gastrique. *Rev. de Méd.*, 1892.

BRETON et L. MASSOL.—Absorption du venin de cobra par la muqueuse du gros intestin. *Soc. Biol.*, 1908, 1er semestre, 15 mars, p. 48.

H. BRETON et PETIT. — Passage de la toxine et de l'antitoxine tétaniques à travers la muqueuse du gros intestin. *Soc. de Biol.*, 1er février 1908, p. 260.

CARRIÈRE. — Etude expérimentale sur le sort des toxines et antitoxines introduites dans le tube digestif des animaux. *Annales Pasteur*, 1899, p. 435.

— Du sort de la toxine tétanique dans le tube digestif. *Société Biol.*, 1899, 15 avril, p. 179.

CAUSSADE et JOLTRAIN. — Du rôle de la muqueuse intestinale dans la neutralisation des toxines tétaniques. *Soc. Biol.*, 21 juillet 1906, p. 104.

Mlle CÉAPARU. — Passage des hémolysines à travers la paroi intestinale. *Soc. Biol.*, 1908, 15 mai, p. 766.

CHARRIN et LEFÈVRE. — Action de la pepsine sur la toxine diphtérique. *Soc. Biol.*, 1897, 31 juillet, p. 830.

CHARRIN et LEVADATI. — Action du pancréas sur la toxine diphtérique. *Société Biol.*, 1899, mars, p. 215.

CHARRIN et MANGIN. — Immunité des toxines pour certains végétaux. *Soc. Biol.*, 1897, juin, p. 545.

CHARRIN. — Remarques sur l'action protectrice du foie. *Société Biologique*, juillet, 1898.

DANIELOPOLU. — Action de la pepsine *in vitro* sur la tuberculine précipitée.

— Action de la trypsine *in vitro* sur la tuberculine précipitée. *Société Biologique*, Bucarest, 14 avril 1910, p. 896.

DASTRE. — Recherche sur les ferments du foie. *Archives de physiologie*, 1888.

DÉCHAMBRE. — Action du suc d'autolyse de foie de porc. Thèse de doctorat. Toulouse, janvier 1911.

CH. DOPTER. — Vaccination contre la dysenterie par voie digestive. *Société de Biol.*, 15 juillet 1908, p. 868.

DOYON. — Action de l'abrine sur le glycogène du foie. *Soc. Biol.*, juillet 1909.

EHRLICH. — L'ingestion de l'abrine chez les muridés. *Deutsch méd. Wochenschr*, 1891, pages 976 et 1218, 1897, n° 33.

FERMI (Claudio). — Computamento del virus fisso di vari instituti antirabici italiani inoculato nei muridi per via ipodermica. *Rev. Med.*, Milano, 1906.

FRASER. — Destruction des venins dans le tube digestif. *British med.*, janv. 1895, p. 416.

FROUIN. — Distribution de l'antitoxine dans les humeurs et sécrétions. *Soc. Biol.*, janv. 1910, p. 29.

GANGHÖFNER et G. LANGER (Cliniq. Méd. Prague), Ueber die Resorption genuiner Enweissörper im Magendarmkanal neugeborner Tiere und Saüglinge (de la résorption des albuminoïdes dans le canal stomaco-intestinal des animaux nouveau-nés et des nourrissons), Münch Méd. Woch. T. I, 23 août 1904, p. 1497.

GARNIER et ROGER. — Influence des variations de la pepsine et d'HCl sur la digestion. *Soc. Biol.*, sept. 1906, p. 314.

GIBIER. — Des effets produits sur certains animaux par les toxines et antitoxines de la diphtérie et du tétanos injectées dans le rectum. *Comptes Rendus, Académie des Sciences*, 1896, p. 122 et 1075.

A. GAUTHIER. — Les toxines animales et microbiennes. Thèse, Paris, 1896.

W. HAUSMANN et ERNST PRIBRAM. — Ueber die Zerstörende Wirkung der Galle auf Toxine und antitoxine bei belichtung. (Action destructive de la bile sur les toxines et antitoxines à la lumière.) Biochem Zeitsch, t. XVII, 25 avril 1909, p. 15 à 20.

ISCOVESCO. — Pouvoir digestif de la pepsine en rapport avec l'acidité. *Société Biol.*, oct. 1906, p. 282.

— Cholestérine : pouvoir antihémolytique, emploi thérapeutiq. *Soc. Biol.*, avril 1908, p. 404.

— Cholestérine : action antihémolytique et antitoxique. *Soc. Biol.*, mai 1908, p. 548.

KABRHËL. — Action du suc gastrique artificiel sur les microorganismes pathogènes. Archiv. für Hygiene, 1890, t. X, p. 282.

KIJANOWSKI. — Propriétés bactéricides du suc gastrique. Centralbl. für Bacteriologie, t. X, p. 7.

CH. LESIEUR. — Neutralisation du virus de la rage par la bile et les sels biliaires. *Soc. Biol.*, octobre, 1906, p. 694.

ED. LESNÉ et H. DREYFUS. — De l'Influence de la voie d'introduction de la substance anaphylactisante sur la production du phénomène anaphylactique. *Soc. Biol.*, 18 juin 1910, 1er semestre, p. 1072.

— Anaphylaxie et incoagulabilité du sang chez le lapin. *Soc. Biol.*, 30 oct. 1909, 2e semestre, p. 440.

— Le diagnostic de la tuberculose est-il possible chez le lapin. *Soc. Biol.*, 13 mars 1909, 1er semestre, p. 415.

— Sur la spécificité de l'anaphylaxie chez le lapin. *Soc. Biol.*, 5 juin 1909, 1er semestre, p. 909.

— De la toxicité de l'abrine, chez les animaux chauffés. *Soc. Biol.*, 14 mars 1908; t. LXIV, p. 432.

— Action de toxine tétanique, de la toxine diphtérique et de leurs sérums immunisants chez les animaux chauffés. *Soc. Biol.*, 21 mars 1908; t. LXIV, p. 489.

— Résistance à l'infection chez les animaux chauffés. *Soc. Biol.*, 30 mai 1908, 1er semestre, p. 949.

Letienne. — De la bile à l'état pathologique. Etude physique, micrographique et bactériologique. Thèse de doctorat, Paris, 1891.

Lœper et Esmonet. — Ferments pancréatiques. Résorption dans l'intestin sain et malade. *Soc. Biol.*, avril 1908, p. 445.

— Ferments peptique et pancréatique. Leur résorption dans l'intestin sain et malade. *Soc.* mars, septembre et octobre 1908, p. 310, 939 et 996.

— Foie et ferments digestifs. *Soc. Biol.*, mai 1908, p. 585.

M. Maurel. — Influence de la voie d'administration sur les doses minima mortelles d'ouabaïne. *Soc. Biol.*, juillet 1908, 2e sem., p. 14. De Colchicine. *Soc. Biol.*, oct. et nov. 1909, 2e semestre, p. 687 et 768.

H. Mathieu. Recherches sur l'hydrolyse des protéines par le suc pancréatique. *Soc. Biol.*, mai et juin 1910, p. 958 et 1083.

Mayerhofer et Pribram. — Zur Frage der Durchlässigkeit der Darmwand für Eineisskörper. Toxine und Fermente (Perméabilité intestinale aux albuminoïdes, toxines et ferments.) Zeits f. exper. Path. n. the, t. VIII, h. I, 18 oct. 1909, p. 2475.

MAYER. — Rôle de la viscosité dans les phénomènes osmotiques et dans l'échange organique. *Soc. Biol.*, 21 décembre 1901.

MILLS. — Action de la salive et du suc gastrique sur les bactéries. *Annales des sciences médicales et naturelles*, Bruxelles, 1896.

L. MOREL et E. TERROINE. — Suc pancréatique. Action de la sécrétion. *Soc. Biol.*, juillet 1909, p. 36.

— Suc pancréatique.Action sur les glycérides.*Soc. Biol.*, oct. 1909, p. 272.

MULON. — Graisses antitoxiques. *Soc. Biol.*, 2e semestre, sept., 1910, p. 389.

METCHNIKOF. — Etudes sur la flore intestinale. 2e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1910, p. 755.

— Les microbes intestinaux. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1903, p. 6 et 7.

NENCKI, SIEBER, SCHOUMOW-SIEMANOWSKI. — Etude des divers sucs digestifs sur la toxine tétanique; rôle joué surtout par le suc pancréatique mélangé de bile. *Centralbl. für Backteriol*, t. XXIII, 1888, p. 840 et 888.

NICOLAS et ARLOING. — Essai d'immunisation par l'ingestion de sérum antidiphtérique. *Soc. Biol.*, 21 oct., 1910, p. 810.

RANSON. — Action des toxines dans le tube digestif. *Deutsch med. Wochenschr.*, 1898, p. 117.

P. REMLINGER. — Vaccination antirabique par voie rectale. *Soc. Biol.*, 27 avril 1907, 1er semestre, p. 722.

— Infection et immunisation des muridés contre la rage par voie digestive. *Soc. Biol.*, 23 mai 1908, 1er semestre, p. 893.

— Transmission de la rage à la souris par ingestion. *Soc. Biol.*, 31 oct. 1908, 2e semestre, p. 385.

— La perméabilité du tube digestif de la souris et les erreurs qu'elle peut entraîner. *Soc. Biol.*, 6 fév. 1909, 1er sem., p. 213.

CH. RICHET. — Dictionnaire de physiologie, 1904. Ferments protéolytiques et autolyse du foie. *Soc. Biol.*, 23 mai 1893.

— Etudes sur la crépitine. *Annales de l'Institut* Pasteur, t. XXIII; 25 oct. 1909, p. 745 à 800.

ROGER. — Action du foie sur les poisons. Thèse de doctorat, Paris, 1887.

— Influence de la bile sur la production des poisons putrides de l'intestin. *Soc. Biol.*, nov. 1909, 2e sem., p. 666.

RÖMER. — Etudes sur l'abrine (toxalbumine). *Centrabl. f. Bakt.*; t. XXIV, 1898, p. 579 et 619.

ROMOLO REPETTO. — Sur l'infection et l'immunisation des muridés contre la rage par voie digestive. *Soc. Biol.*, 2 mai 1908. 1er semestre, p. 716.

SCHUPFER. — L'action protectrice du foie contre les alcaloïdes. *Arch. Biol.*, 1894.

SCHÜTZ. — Contribution à l'étude de l'immunité naturelle chez l'enfant du 1er âge. *Bulletin de l'Institut Past.*, 1905, p. 801.

SOBRAZÈS. — Action du suc gastrique sur les propriétés morphologiques et sur la virulence du bacille de Koch. *Soc. Biol.*, 1898, juin, p. 644.

TAKAMURA. — Action des ferments protéolytiques sur les protamines. *Bulletin Institut Past.*, 15 janv. 1910, p. 44.

A. TCHITCHKINE. — Essai d'immunisation par la voie gastro-intestinale contre la toxine botulique. *Annales Pasteur*, 1905, p. 335.

— De l'influence de l'ingestion des bactéries et des produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin. *Annales Pasteur*, 1909, p.576.

M. TIFFENEAU et A. MARIE. — Atténuation de la toxine tétanique par diverses substances, en particulier par HCl à 1 pour 2.000. *Soc. Biol.*, 14 décembre 1907, p. 683.

H. TISSIER. — Répartition des microbes dans l'intestin du nourrisson. *Annales Inst. Pasteur*, 1905, p. 109.

TRIBOULET et RIBAUDEAU-DUMAS. — Entérites toxiques, diarrhées et élimination toxi-infectieuse par la muqueuse de l'intestin. *Soc. Biol.*, 1909, 2e semestre, oct., p. 638.

VANDREMER. — Action de quelques microbes sur la tuberculine. Contribution à l'étude de la tuberculine. *Annales de l'Inst. Past.*, t. XXIV, 25 mars 1910, p. 189-195.

VALLÉE. — Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile à l'égard du virus rabique. *Annales Pasteur*, p. 899, 1900.

H. VINCENT. — Le bacille du tétanos se multiplie-t-il dans le tube digestif des animaux. *Soc. Biol.* juillet 1908, 2e semestre, p. 22.

— Destruction de la toxine tétanique dans l'estomac. *Soc. Biol.*, mai 1908, 1er semestre, p.729.

— Destruction de la toxine dans l'intestin. Action antitoxique du suc pancréatique activé. *Soc. Biol.*, *juin* 1908, 1er semestre, p. 797.

— Action du gros intestin sur la toxine tétanique. *Soc. Biol.*, février 1908, p. 162, 1er semestre.

— Action de la bile sur la toxine tétanique. *Soc. Biol.*, 7 décembre 1907, p. 623.

— Action des éléments composants de la bile sur la toxine tétanique. *Soc. Biol.*, 14 décembre, 1907, p. 695.

— Action antitoxique de la bile sur les toxines microbiennes de l'intestin. *Soc. Biol.*, 1909, 2e semestre, p. 679.

— Etude expérimentale sur le sort de la toxine tétanique dans le tube digestif. *Annales Inst. Pasteur*, 1908, p. 341.